

**APPROCHES EN VUE DE LA SYNTHÈSE D'ANTHRACYCLINES PAR
LA STRATÉGIE DES DIELS-ALDER À DIÈNES TRANSMISSIBLES**

par

Sophie Beauchemin

Mémoire présenté au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, décembre 1998



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions et
services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-56861-X

Le 21 janvier 1999, le jury suivant a accepté ce mémoire dans sa version finale.
date

Président-rapporteur: M. Jean Lessard
Département de chimie

Membre: M. Claude Spino
Département de chimie

Membre: M. Luc Ruest
Département de chimie

*À Guillaume,
À Paul,
À Laurence.*

*Voici le travail réalisé grâce à vous, chers parents, qui
m'avez donné le goût d'apprendre et d'être déterminée,
et pour toi, Guillaume, qui m'a supporté fidèlement dans
les moments les plus durs.*

SOMMAIRE

Ce mémoire décrit, dans un premier temps, une approche synthétique viable pour l'élaboration de plusieurs dérivés d'anthracyclines de façon convergente. La convergence proviendrait d'une stratégie de Diels-Alder en tandem utilisant des diènes transmissibles. Pour ce faire nous devrons fabriquer des triènes de type 2-vinyl-1,3-butadiène comportant différents substituants. Alors, dans un deuxième temps, nous verrons une présentation de tous les chemins de synthèse essayés en vue d'une approche simple et originale pour la fabrication de ces triènes. Les chapitres seront divisés par triènes, en ordre croissant de leur degré de substitution. Enfin, pour les Diels-Alder en tandem, le premier diénophile utilisé serait la naphtoquinone (ou des dérivés de la naphtoquinone) et le deuxième serait un alcyné activé. Le dernier chapitre présentera donc, dans un troisième temps, les voies étudiées pour la fabrication de ce diénophile alcynique.

REMERCIEMENTS

Je désire tout d'abord remercier le professeur Claude Spino qui m'a permis de m'intégrer à son groupe de recherche. Sa grande disponibilité, et son enthousiasme à l'égard de ce nouveau projet m'ont grandement aidé à maintenir un bon moral, à persévérer malgré les embûches et surtout, à accroître mes connaissances en chimie. Je désire remercier aussi de façon sincère le professeur Jean Lessard pour son oreille toujours attentive.

Je veux dire un merci particulier à la compagnie LTEE pour sa collaboration et son support financier. Merci à Gaétan Lantagne ainsi qu'à Bezhad Madhavi.

Merci à tous ceux avec qui j'ai partagé ces années d'apprentissage, mes collègues de laboratoire, et plus spécialement Bryan Hill, toujours enclin à la taquinerie ou à un bon conseil.

Je tiens à remercier les techniciens qui ont permis la réalisation de ce projet, en particulier Normand Pothier pour la spectroscopie RMN et Gaston Boulay pour la spectrométrie de masse.

Et finalement, je désire remercier du fond du cœur mon mari Guillaume Bélanger, qui m'a toujours appuyé tout au long de ma maîtrise. Je désire également remercier les membres de ma famille pour leur soutien et leurs encouragements.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	III
REMERCIEMENTS.....	IV
TABLE DES MATIÈRES.....	V
LISTE DES SCHÉMAS.....	VII
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XI
INTRODUCTION.....	1
RÉSULTATS ET DISCUSSION	
CHAPITRE 1: ÉTUDE MODÈLE D'ANTHRACYCLINE.....	17
1.1 Plan de synthèse pour l'étude modèle.....	18
1.2 Étude modèle d'anthracyclines: voie initiale.....	19
1.3 Étude modèle simplifiée avec l'acrylate de méthyle.....	22
1.4 Étude modèle avec conditions optimisées.....	24
CHAPITRE 2: SYNTHÈSE D'UN TRIÈNE DE TYPE 2-ALKOXY-3-MÉTHYLÈNEPENTA-1,4-DIÈNE ET D'UN DIÉNOPHILE ACTIVÉ.....	29
2.1 Rétrosynthèse.....	29
2.2 Synthèse du triène.....	30
2.3 Voie avec le triène masqué.....	32
2.4 Synthèse d'un diénophile de type β -cétoester- α,β' -insaturé cyclique.....	34
CHAPITRE 3: SYNTHÈSE D'UN TRIÈNE DE TYPE 3-(ALKOXY-MÉTHYLÈNE)PENTA-1,4-DIÈNE.....	37
3.1 Rétrosynthèse.....	37
3.2 Synthèse du triène.....	38
CHAPITRE 4: SYNTHÈSE D'UN TRIÈNE DE TYPE 3-[BIS(ALKOXY)-MÉTHYLÈNE]PENTA-1,4-DIÈNE.....	43
4.1 Rétrosynthèse.....	43
4.2 Voie du Wittig.....	45
4.3 Voie du sulfolène.....	46

CHAPITRE 5: SYNTHÈSE D'UN TRIÈNE DE TYPE 1-ALKOXY-3- [BIS(ALKOXY)MÉTHYLÈNE]PENTA-1,4-DIÈNE.....	50
5.1 Rétrosynthèse.....	50
5.2 Voie du sulfolène.....	51
5.3 Voie de la γ -butyrolactone.....	54
CHAPITRE 6: SYNTHÈSE D'UN TRIÈNE DE TYPE 2-ALKOXY-3- [BIS(ALKOXY)MÉTHYLÈNE]PENTA-1,4-DIÈNE ET ESSAIS DE DIELS-ALDER.....	57
6.1 Rétrosynthèse.....	57
6.2 Voie des Éther d'énol silylés et des phosphates d'énol.....	59
6.2.1 Diéthers d'énol silylés acycliques.....	59
6.2.2 Diéther d'énol silylés cycliques.....	61
6.2.3 Phosphate de diénol cyclique.....	63
6.3 Voie du 2,2-diméthyl-1,3-dioxane.....	64
6.4 Voie du dioxolane de cétène.....	66
6.5 Essais de Diels-Alder.....	68
CHAPITRE 7: SYNTHÈSE D'UN TRIÈNE DE TYPE 1,4-BIS(ALKOXY)-3- [BIS(ALKOXY)MÉTHYLÈNE]-PENTA-1,4-DIÈNE.....	70
7.1 Rétrosynthèse.....	70
7.2 Synthèse du triène.....	71
CHAPITRE 8: SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE ALCYNIQUE.....	75
CONCLUSION.....	78
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	79
REMARQUE GÉNÉRALES.....	79
MODE OPÉRATOIRE.....	82
BIBLIOGRAPHIE.....	127
ANNEXE 1: LISTE DES SPECTRES RMN ^1H ET ^{13}C	129

LISTE DES SCHÉMAS

SCHÉMA 1.....	5
SCHÉMA 2.....	6
SCHÉMA 3.....	7
SCHÉMA 4.....	8
SCHÉMA 5.....	11
SCHÉMA 6.....	11
SCHÉMA 7.....	12
SCHÉMA 8.....	13
SCHÉMA 9.....	14
SCHÉMA 10.....	18
SCHÉMA 11.....	20
SCHÉMA 12.....	21
SCHÉMA 13.....	23
SCHÉMA 14.....	25
SCHÉMA 15.....	27
SCHÉMA 16.....	29
SCHÉMA 17.....	30
SCHÉMA 18.....	31
SCHÉMA 19.....	32
SCHÉMA 20.....	33
SCHÉMA 21.....	35
SCHÉMA 22.....	36
SCHÉMA 23.....	37
SCHÉMA 24.....	39
SCHÉMA 25.....	42
SCHÉMA 26.....	44
SCHÉMA 27.....	45
SCHÉMA 28.....	47
SCHÉMA 29.....	49
SCHÉMA 30.....	51

SCHÉMA 31.....	52
SCHÉMA 32.....	55
SCHÉMA 33.....	55
SCHÉMA 34.....	58
SCHÉMA 35.....	60
SCHÉMA 36.....	62
SCHÉMA 37.....	63
SCHÉMA 38.....	64
SCHÉMA 39.....	66
SCHÉMA 40.....	67
SCHÉMA 41.....	68
SCHÉMA 42.....	71
SCHÉMA 43.....	72
SCHÉMA 44.....	73
SCHÉMA 45.....	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Résultats de formation de l'hydroquinone 69 selon le solvant, la température de Diels-Alder et le substrat utilisé.....	24
Tableau 2.	Résultats de formation du tétracycle 74 selon le solvant, la température de Diels-Alder, le substrat et le diénophile.....	28
Tableau 3.	Essais d'oxydation du penta-1,4-diène-3-ol 102 en diénone 101	38
Tableau 4.	Essais d'oléfination de Wittig sur la bis(phénylthio-éthyl)cétone 100 en éther d'énol 103	40
Tableau 5.	Essais de formation de l'éther d'énol silylé 138 et du Diels-Alder subséquent avec le diméthylmaléate 106	52
Tableau 6.	Essais de formation du diéther d'énol silylé 169 à partir du 2-(éthylidène)acétoacétate d'éthyle 164	62
Tableau 7.	Essais de protection de la cétone 156 en éther d'énol 155	65
Tableau 8.	Essais de Diels-Alder entre 36 et 93	69
Tableau 9.	Méthode de préparation des solvants anhydres utilisés.....	79
Tableau 10.	Abréviations utilisées pour déterminer les multiplicités.....	81

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1.	Exemples d'anthracyclines.....	2
FIGURE 2.	Structure rayons-X tridimensionnelle de la daunorubicine (en gras) intercalée dans un double brin d(CGCGCC) d'ADN (en pâle).....	4
FIGURE 3.	Autres exemples de triènes tirés de la littérature.....	15
FIGURE 4.	Squelette d'anthracyclines visées.....	17
FIGURE 5.	Éther d'énol silylé de M.Couturier et P.Brassard.....	53

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AcOH	Acide acétique
AIBN	Azabis(isobutyro)nitrile
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Å	Angstrom
°C	Degré Celsius
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
Bu ₃ SnH	Tributylétain
CCl ₄	Tétrachlorure de carbone
CH ₃ CHO	Acétaldéhyde
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CHCl ₃	Chloroforme
Cp ₂ Ti(CH ₂)(Cl)AlMe ₂	μ-Chloro-μ-méthylène[bis(cyclopentadiényl)-titane]diméthylaluminium
CrO ₃	Oxyde de chrome (IV)
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DME	Diméthoxyméthane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EtI	Iodoéthane
EtOH	Éthanol
Et ₃ N	Triéthylamine
éq	Equivalent
g	Gramme
h	Heure
H	Proton
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
KH	Hydruure de potassium

KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
K_2CO_3	Carbonate de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
$LiCO_3$	Carbonate de lithium
LiBr	Bromure de lithium
M	Molaire
M^+	Masse ionisée
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
MeCN	Acétonitrile
MeI	Iodométhane
MeOH	Méthanol
MeONa	Méthoxyde de sodium
MeOTf	Trifluorométhanesulfonate de méthyle
Me_2SO_4	Diméthylsulfate
mg	Milligramme
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
MnO_2	Oxyde de magnésium
MMPP	Monoperoxyphthalate de magnésium
MsCl	Chlorure de méthanesulfonyle
NaF	Fluorure de sodium
$NaIO_4$	Periodate de sodium
NaH	Hydruide de sodium
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NMMP	Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
ppm	Partie par million
PCC	Chlorochromate de pyridinium
P.f.	Point de fusion
PhSH	Thiophénol
Py	Pyridine
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SM	Spectre de masse

SOCl ₂	Chlorure de thionyle
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butylchlorodiméthylsilane
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
TESCl	Triéthylchlorosilane
THF	Tétrahydrofurane
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium

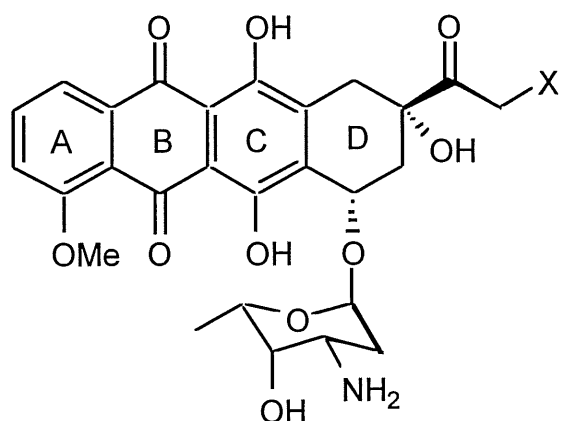
INTRODUCTION

Le projet de maîtrise présenté dans ce mémoire consiste, dans un but à long terme, en la synthèse d'anthracyclines par Diels-Alder à diènes transmissibles. Les anthracyclines sont des composés tétracycliques comportant une quinone en guise de cycle B (figure 1) ainsi que des cycles aromatiques comme cycles A et C. Il peut y avoir différents substituants, qui se retrouvent essentiellement sur les cycles A et D. La figure 1 ci-dessous illustre quelques exemples d'anthracyclines. Nous pouvons remarquer que le cycle C a des niveaux d'oxydation variés (une ou deux fonctions hydroxyles).

Les anthracyclines sont souvent composées d'une partie anthraquinone (cycle A, B, C) et d'un cycle fonctionnalisé non-aromatique (cycle D) attaché à un sucre par un lien glycosidique. Les anthracyclinones (aklavinone) sont des dérivés aglycones des anthracyclines.

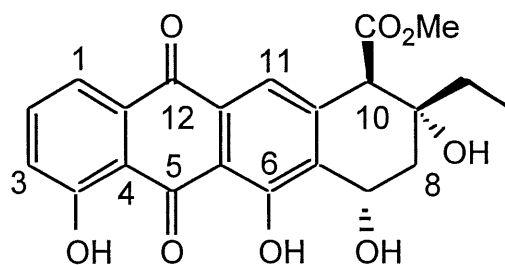
Ce type de composé possède un large éventail d'activités biologiques. Ils sont, pour la plupart, des antibiotiques efficaces contre les bactéries, ils ont aussi des propriétés antivirales, mais leur intérêt principal se situe au niveau du traitement des cancers^{1-3, 8}.

Depuis les vingt dernières années, les anthracyclines ont suscité beaucoup d'efforts de la part des chercheurs universitaires et des industries pharmaceutiques pour en comprendre les mécanismes d'action et inventer des nouveaux dérivés encore plus efficace contre le cancer³. Ce qui complique les études mécanistiques dans le traitement des cancers par les anthracyclines, c'est que ces dernières seraient

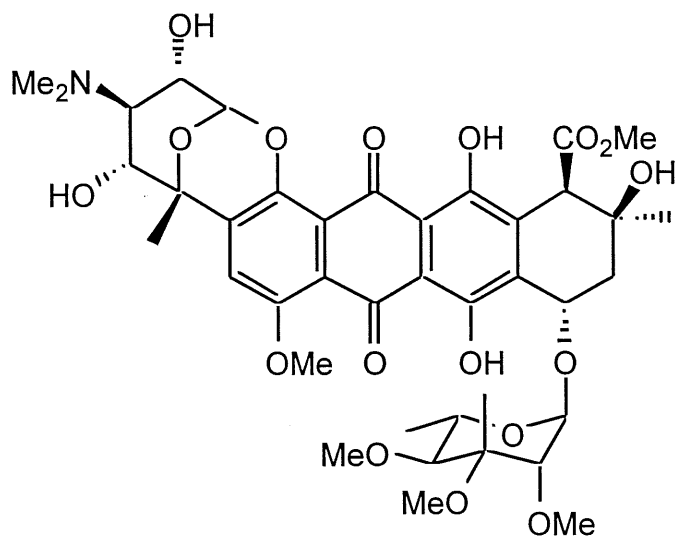


1a X = OH, Adriamycine
(ou doxorubicine)

1b X = H, Daunorubicine



2 Aklavinone



3 Nogalamycine

Figure 1. Exemples d'anthracyclines

impliquées dans une multitude de procédés biochimiques indépendants et agiraient sur plusieurs cibles cellulaires. Les relations structure-activité n'étant pas toujours claires, il devient difficile d'exercer une conception rationnelle de nouveaux médicaments ("drug design").

Parmi les anthracyclines les plus utilisées, l'adriamycine **1a** (ou doxorubicine) et la daunorubicine **1b** jouent un rôle critique dans le traitement des cancers du sein, des poumons et des ovaires³⁻⁴. De plus la daunorubicine est particulièrement efficace contre la leucémie³. Cependant, ces anthracyclines sont cardiotoxiques (provoquent une cardiomyopathie chronique), ce qui limite leurs utilisations^{3, 5-7}.

Leur mécanisme antitumoral se situe davantage au niveau de l'inhibition de l'ADN topoisomérase II. Cet enzyme est impliquée dans le processus de réplication de l'ADN. L'inhibition de l'ADN topoisomérase II affecte alors surtout les cellules se multipliant rapidement, soit les cellules cancéreuses. L'inhibition de l'enzyme est rendue possible grâce à l'intercalation de la partie polyaromatique ou aglycone de l'anthracycline entre les paires de nucléotides de l'ADN. La partie amino-sucre, quant à elle, se retrouve dans le sillon mineur de l'hélice d'ADN et est liée à une unité guanidine par un pont méthylène. Ce pont est dû à la condensation de la fonction amine de la guanidine G10 et de la fonction amine de l'amino-sucre (sur l'anthracycline) sur une molécule de formaldéhyde (générée dans la cellule). La figure 2 suivante illustre la structure rayons-X d'un double brin d(CGCGCC) d'ADN en pâle, intercalé de la daunorubicine (en gras), lié par un pont méthylène covalent^{5,11,12}. Quant à l'aklavinone **2** et la nogalamycine **3**, elles sont des agents anti-cancer prometteurs de la famille des 11-déoxyanthracyclínones^{1,3, 8}.

Plusieurs synthèses différentes d'anthracyclines ont été réussies depuis les vingt dernières années. Cependant, pratiquement aucune d'entre elles n'offre une voie

versatile et générale pour fabriquer les dérivés comportant une fonction hydroxyle en C11⁹⁻¹³. Souvent, les stratégies employées dans la littérature ne sont pas convergentes, les cycles C et D sont construits un après l'autre¹⁴⁻¹⁶.

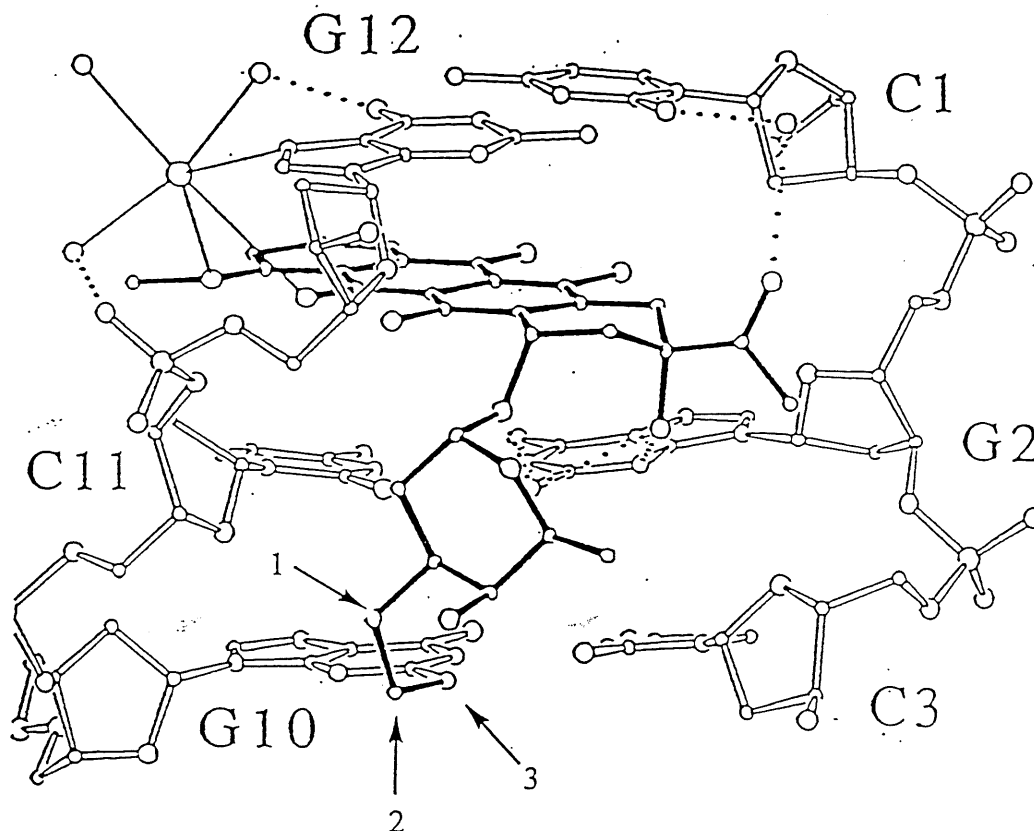


Figure 2. Structure rayons-X tridimensionnelle de la daunorubicine **1b** (en gras) intercalée dans un double brin d(CGCGCC) d'ADN (en pâle). 1) Fonction amine de l'amino-sucrose de l'anthracycline. 2) Pont méthylène. 3) Fonction amine de la guanine G10. (G = guanine, C = cytosine).

Les schémas 1 et 2 suivant présentent l'étape-clé de certains exemples où les auteurs ont utilisé des cycloadditions de Diels-Alder pour générer le cycle C. Nous étions particulièrement intéressés à ce genre de méthodologie car nous aurions pu nous en inspirer pour notre stratégie de Diels-Alder à diènes transmissibles.

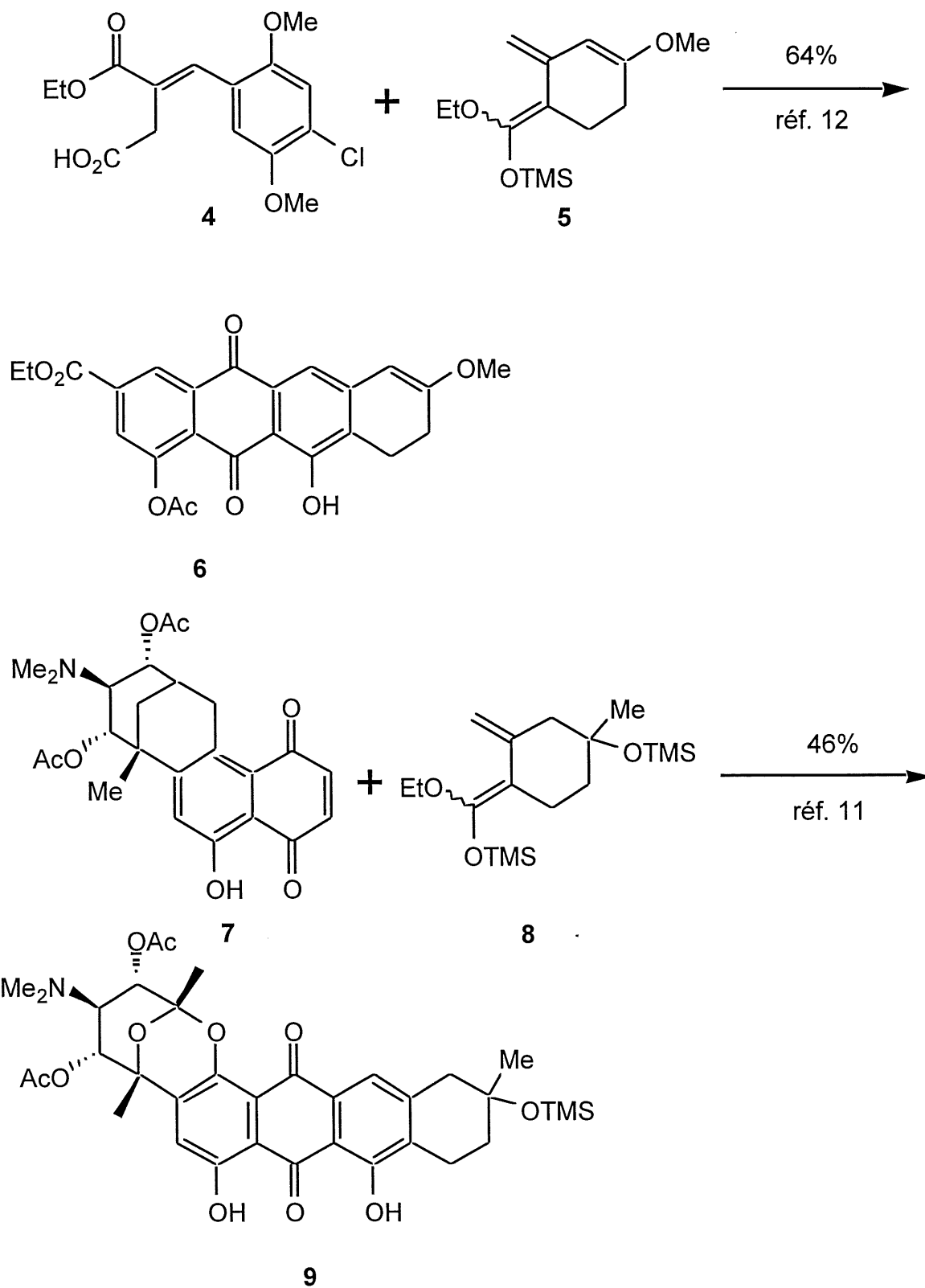


Schéma 1

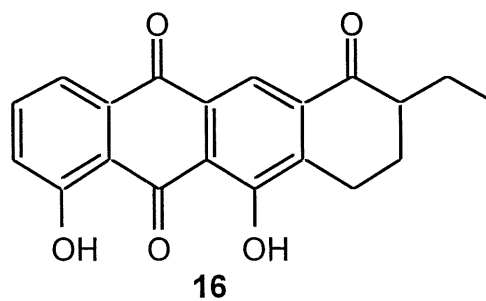
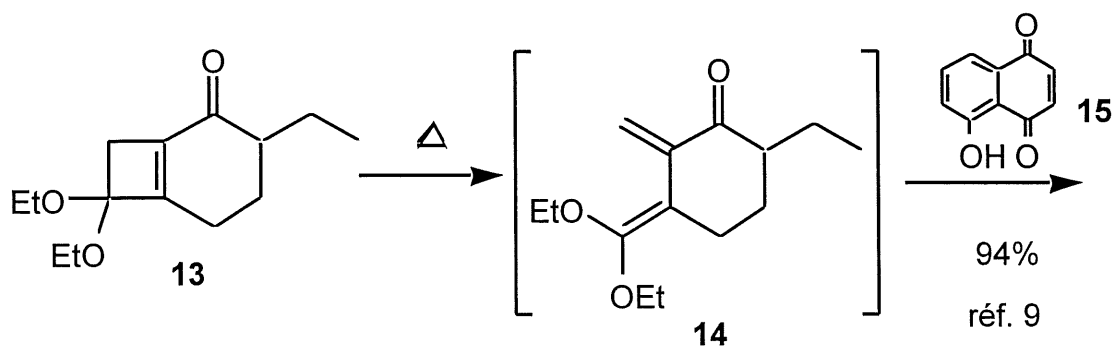
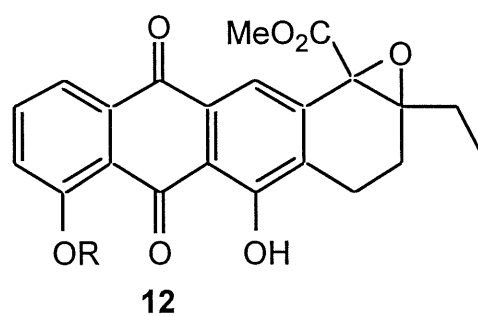
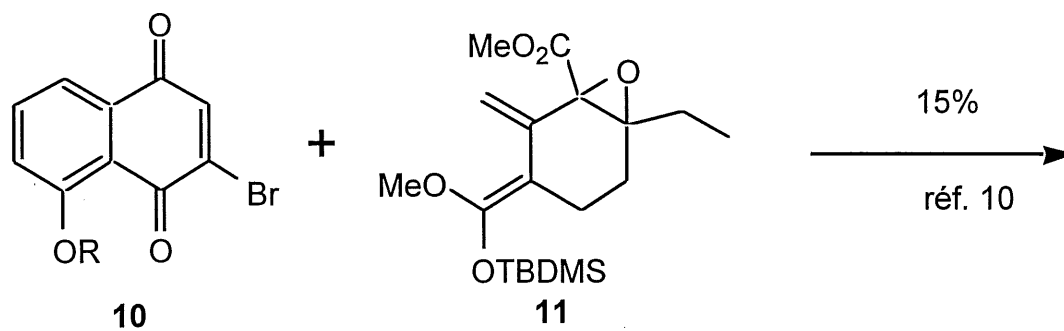


Schéma 2

On peut remarquer, d'après ces exemples de la littérature, qu'il semble difficile d'obtenir un squelette hydroxylé en C11, ces diènes (5, 8, 11 et 14) étant fonctionnalisés sur une seule des positions terminales. Les diènes **5**, **8** et **11** sont obtenus par formation d'un acétal de cétène **18**, sur l'ester α,β -insaturé correspondant **17** (schéma 3). L'acétal de cétène **18** peut aussi provenir d'une ouverture électrocyclique d'un cyclobutène de type **19** (exemple de 13 à 14, schéma 2). D'après ces méthodes, les tétracycles **6**, **9**, **11** et **16** (schémas 1 et 2) sont créés en une seule étape avec parfois d'excellents rendements (de 15 à 94%), ce qui constitue un avantage sérieux. Par contre, la préparation de précurseurs cyclobutènes **13**, donnant les meilleurs résultats de cycloaddition, offrent peu d'avantages, eux-même étant assez difficiles à préparer. Quant aux diènes formés par piégeage d'énols de type **17** (schéma 3), aucun exemple ne note des substitutions aux deux positions terminales du diène X et/ou Y = OR). Enfin, dans tous ces cas, le cycle D doit être déjà formé, ce qui amène certaines limites quant à l'applicabilité de la méthode pour la construction de différents squelettes d'anthracyclines.

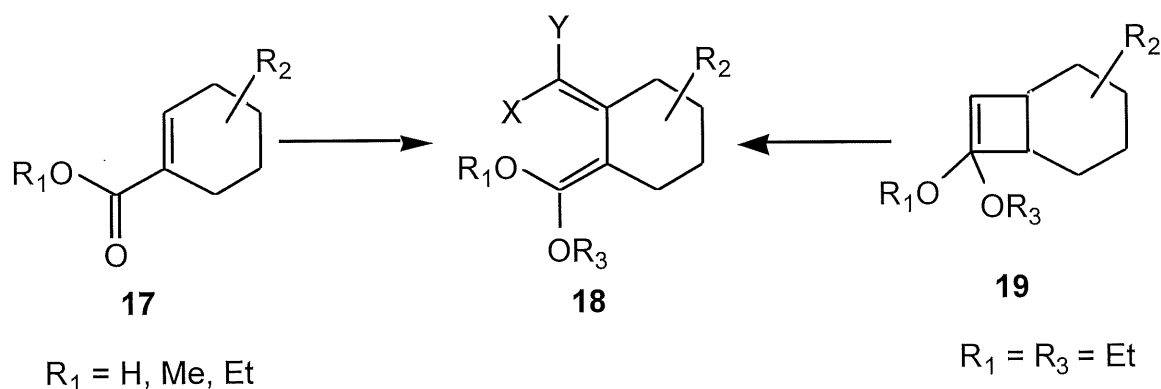


Schéma 3

Notre stratégie, pour sa part, est basée sur le concept des Diels-Alder à diènes transmissibles, concept développé dans le laboratoire du professeur Spino depuis

quelques années¹⁷⁻¹⁸. Le schéma 4 montre une voie général de synthèse d'anthracyclines basée sur ce concept.

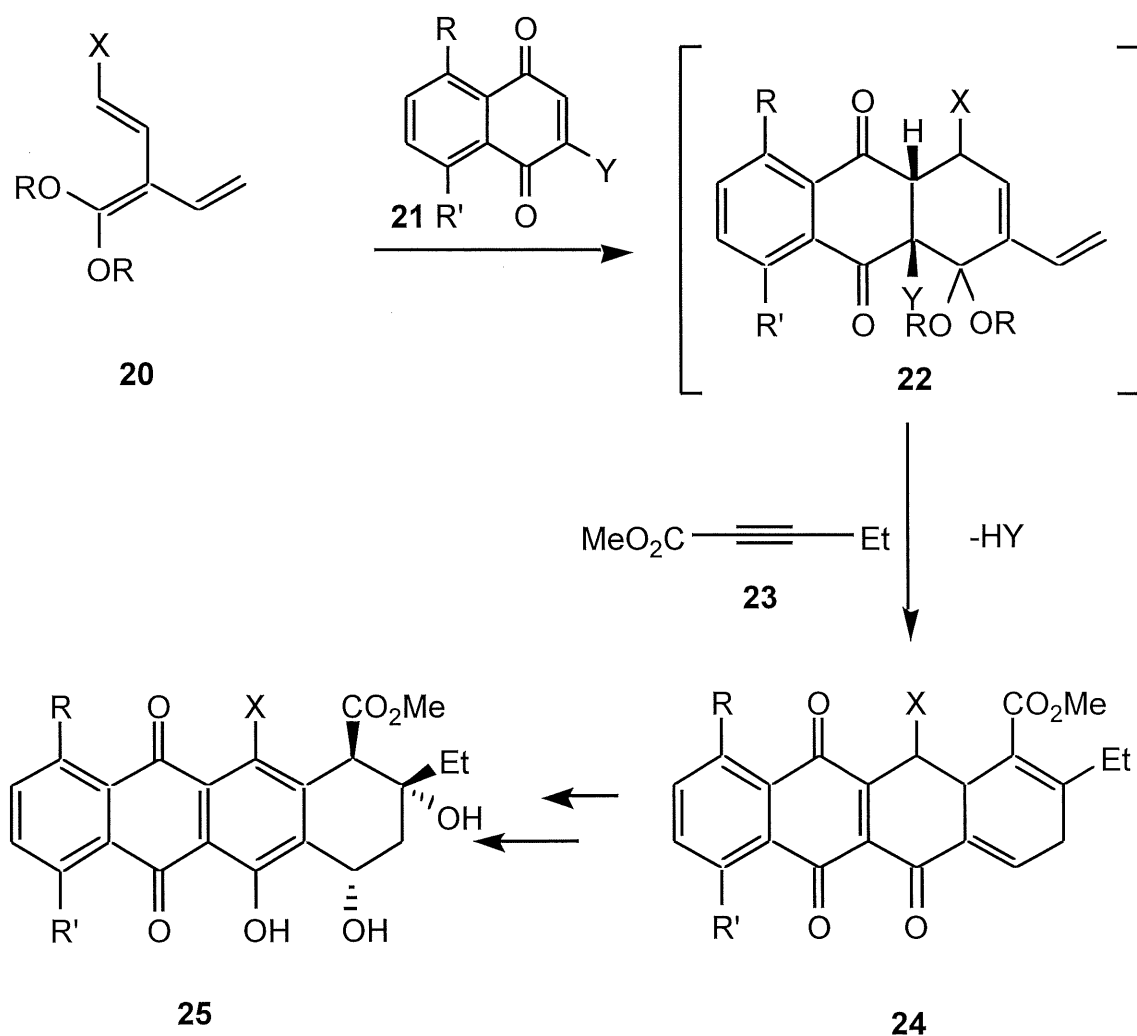


Schéma 4

Le triène **20**, après une première cycloaddition avec une naphtoquinone **21** donnerait le cycloadduit **22**. Le deuxième diène ainsi créé pourrait maintenant réagir avec un autre diénophile soit **23**. Après élimination de Y par arrachement du proton le plus

acide, un squelette **24** serait obtenu, comportant toutes les fonctions nécessaires pour se rendre aux composés naturels, tels la pyromicinone **25**.

Le principal défi de cette stratégie réside en la fabrication d'un triène de type **20** (schéma 4). La synthèse de tels composés devrait être vraiment plus simple que celle de cyclobutènes ou de diènes vus précédemment. Ceci constitue donc un premier avantage de notre stratégie par rapport à ce qui a déjà été fait dans la littérature. Un autre point fort est la grande versatilité de composés auxquels nous avons accès par cette méthode, simplement en changeant la nature du deuxième diénophile. Nous pouvons donc changer les fonctionnalités du cycle D sans avoir à refaire un nouveau triène à chaque fois. De plus, pour avoir des degrés d'oxydation variables au niveau du cycle C, il suffirait de changer le nombre de substituants alkoxy sur notre triène.

On pourrait imaginer la formation du tétracycle par réaction subséquente du triène sur les deux diénophiles en une seule étape, soit en mettant en présence les composés **20**, **21** et **23** en même temps. Ceci impliquerait cependant que le premier Diels-Alder soit plus rapide pour consommer tout le diénophile **21** avant une deuxième cycloaddition. De plus, la première unité diène devra s'avérer plus réactive que celle après transmission. Cette méthode offre donc des possibilités extrêmement intéressantes en regard de sa haute convergence. Quant à la régiosélectivité, elle serait contrôlée lors de la première cycloaddition par le groupement Y (Y = SO₂Ph, halogène, etc...). Pour la deuxième cycloaddition, le produit **24** serait le régioisomère (majoritaire) attendu, selon la théorie des orbitales moléculaires frontières.

Pour ce qui est du premier diénophile utilisé, nous voulons utiliser des dérivés de la naphtoquinone. Cette dernière est facilement et efficacement obtenue à partir du naphthalène par une oxydation développée dans les "Laboratoires des Technologies

Électrochimiques et des Électrotechnologies" (LTEE) d'Hydro-Québec. Ils utilisent le cérium (IV) pour oxyder le naphthalène en naphtoquinone à très grande échelle. Le cérium (IV) est régénéré par un procédé électrochimique. Hydro-Québec est très intéressé par des applications en chimie pharmaceutique utilisant la naphtoquinone. Nous avons d'ailleurs réussi, au cours de mon troisième stage effectué dans le laboratoire du professeur Spino, une synthèse très viable, du point de vue commercial, d'un pesticide (breveté sous peu). À l'issue de cette collaboration fructueuse, nous sommes donc intéressés à continuer dans cette voie et à utiliser la méthode efficace de LTEE pour fabriquer les dérivés de naphtoquinone désirés.

Une des méthodes envisagées pour la fabrication du triène **20** est celle utilisant la chimie des sulfolènes (**26**, schéma 5). Ces derniers, par incorporation hautement régiosélective de groupements désirés, donneraient accès à plusieurs triènes **28** après extrusion du dioxyde de soufre et énoisation. Cette extrusion a été utilisée dans notre laboratoire pour une variété de sulfolènes, menant à des diènes de type **27** comportant différents substituants en positions 1 et 4 du diène.

Cette méthode offre l'avantage d'une séquence courte avec des précurseurs **27** isolables et purifiables. La chimie développée sur les acides de Meldrum peut, elle-aussi, conduire à notre triène. Yonemitsu¹⁹ a mis au point une séquence permettant la synthèse de β -cétoester de type **32** (schéma 6) en débutant avec l'acide de Meldrum **29**. Ce dernier est acylé en **31**. Puis, par transestérification-décarboxylation en présence de chloroéthanol, le β -cétoester **32** est obtenu. Pour continuer, on s'inspire maintenant des travaux de Trost²⁰ dans lesquels il fabrique un premier éther d'énol silylé **33**. Suit une cyclisation en milieu basique. Ceci fournit le dioxolane de cétène **34**²¹.

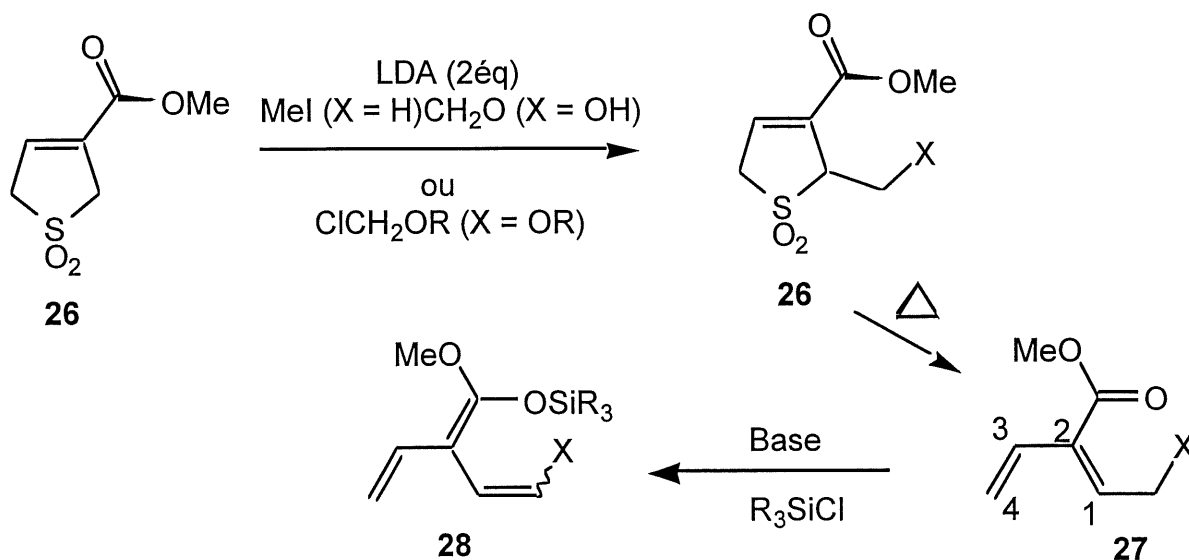


Schéma 5

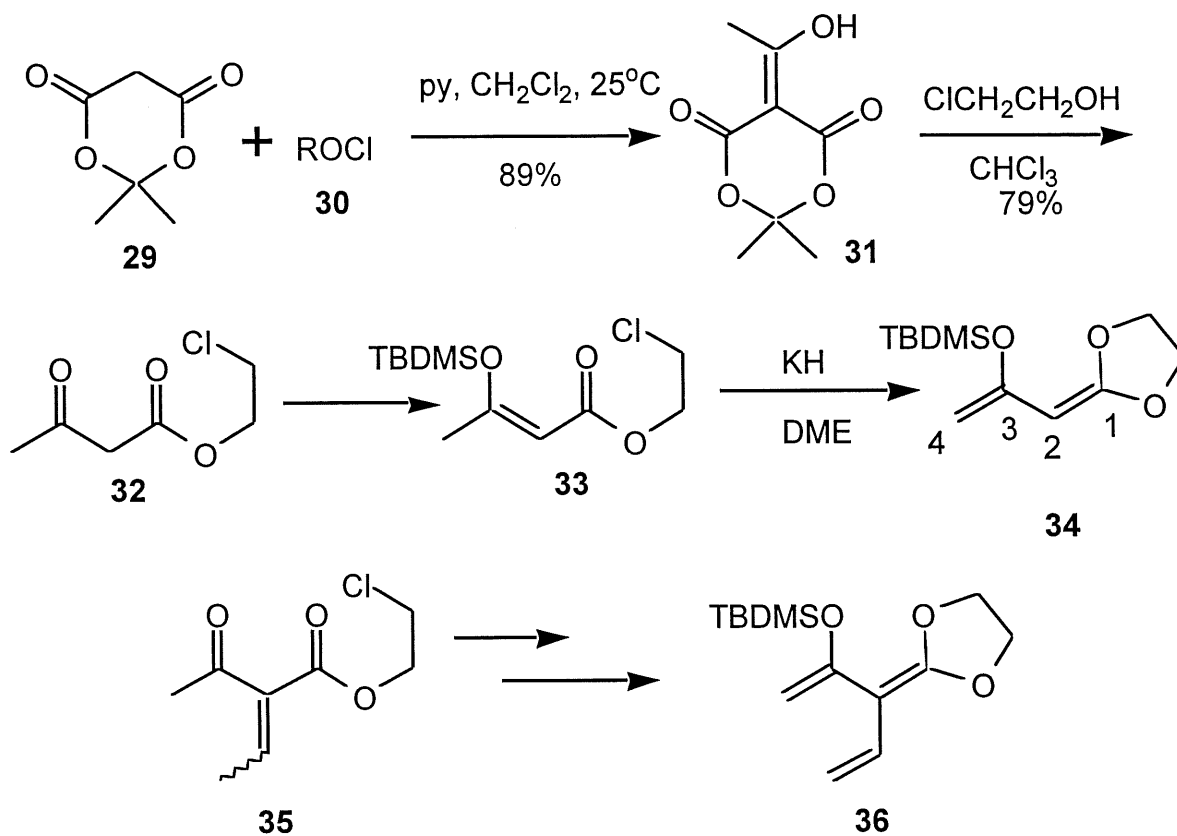


Schéma 6

Pour notre part, il suffirait d'introduire un éthylidène (**35**) en C2, au cours de la séquence, et ainsi obtenir le triène **36** désiré.

Les travaux de Chan²² pourraient aussi se prêter à ce même genre d'approche: un diéther d'énol silylé **39** (schéma 7), ressemblant beaucoup au dioxolane de cétène **34** (schéma 6), est fabriqué en deux étapes à partir d'un β -cétoester.

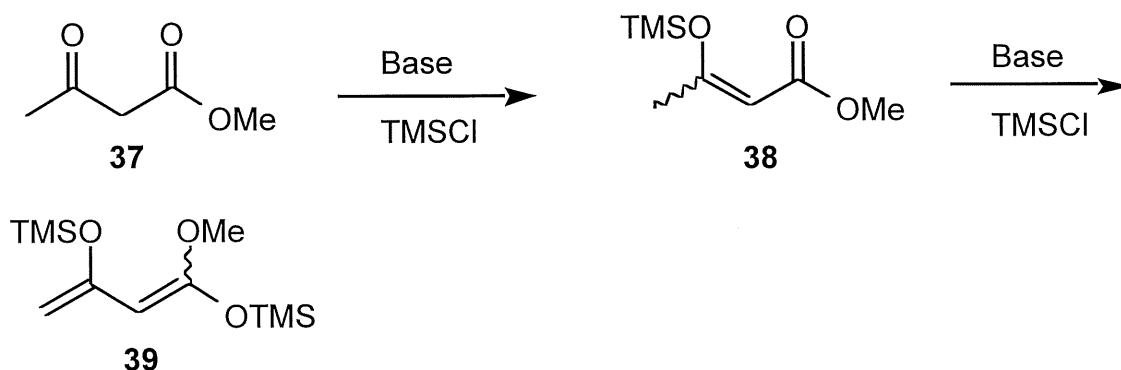


Schéma 7

En utilisant ce même type de réaction (formation d'éther d'énol), d'autres auteurs ont fabriqué, quant à eux, des triènes. Ces derniers se sont avérés de très grand intérêt pour nous, tel que nous le verrons dans les prochains chapitres, quant à l'isolement et la purification de produits instables similaires, et surtout en ce qui a trait aux conditions expérimentales souvent particulières employées.

Deux auteurs retiennent notre attention, soient Brassard²³ et Cameron²⁴. Ils ont publié presque en même temps (1993) la même manière d'obtenir le même triène **41**

(schéma 8). Tout d'abord par acylation-élimination du β -cétoester méthylique **37** pour fournir **40**, puis par énoisation et piégeage sous forme de disilyléther **41**.

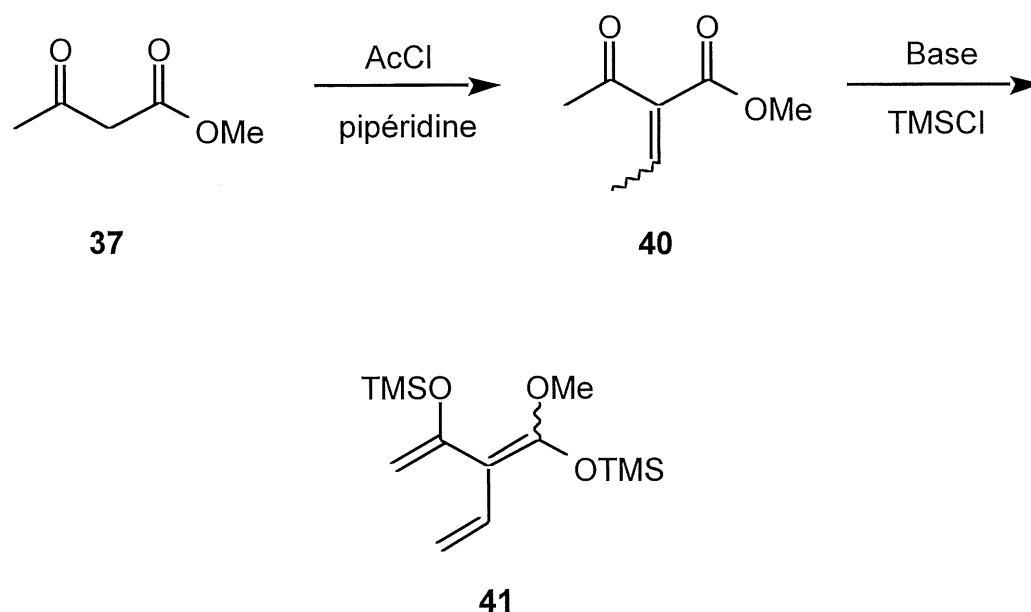


Schéma 8

Toutefois, il faut noter que le triène **41** est thermiquement instable²⁴, il doit être utilisé en excès²³ et préféablement, il faut travailler sur une échelle de cinq grammes pour limiter l'hydrolyse du triène. Tout ceci constitue donc des limites sérieuses à l'utilisation d'un tel triène pour la réaction de Diels-Alder avec un diénophile. Ce dernier se doit d'être activé afin de réagir à basse température, et se doit aussi d'être facile à fabriquer, étant donné qu'il faut travailler sur des quantités assez importantes. Brassard²³ démontre un bel exemple de Diels-Alder avec la quinone **42** (schéma 9) pour fournir, dans des rendements plutôt faibles, un mélange de régioisomères **44/46** ($\cong 2:1$) provenant des cycloadditions aux positions 1,4 et 1,4' du triène **41** respectivement.

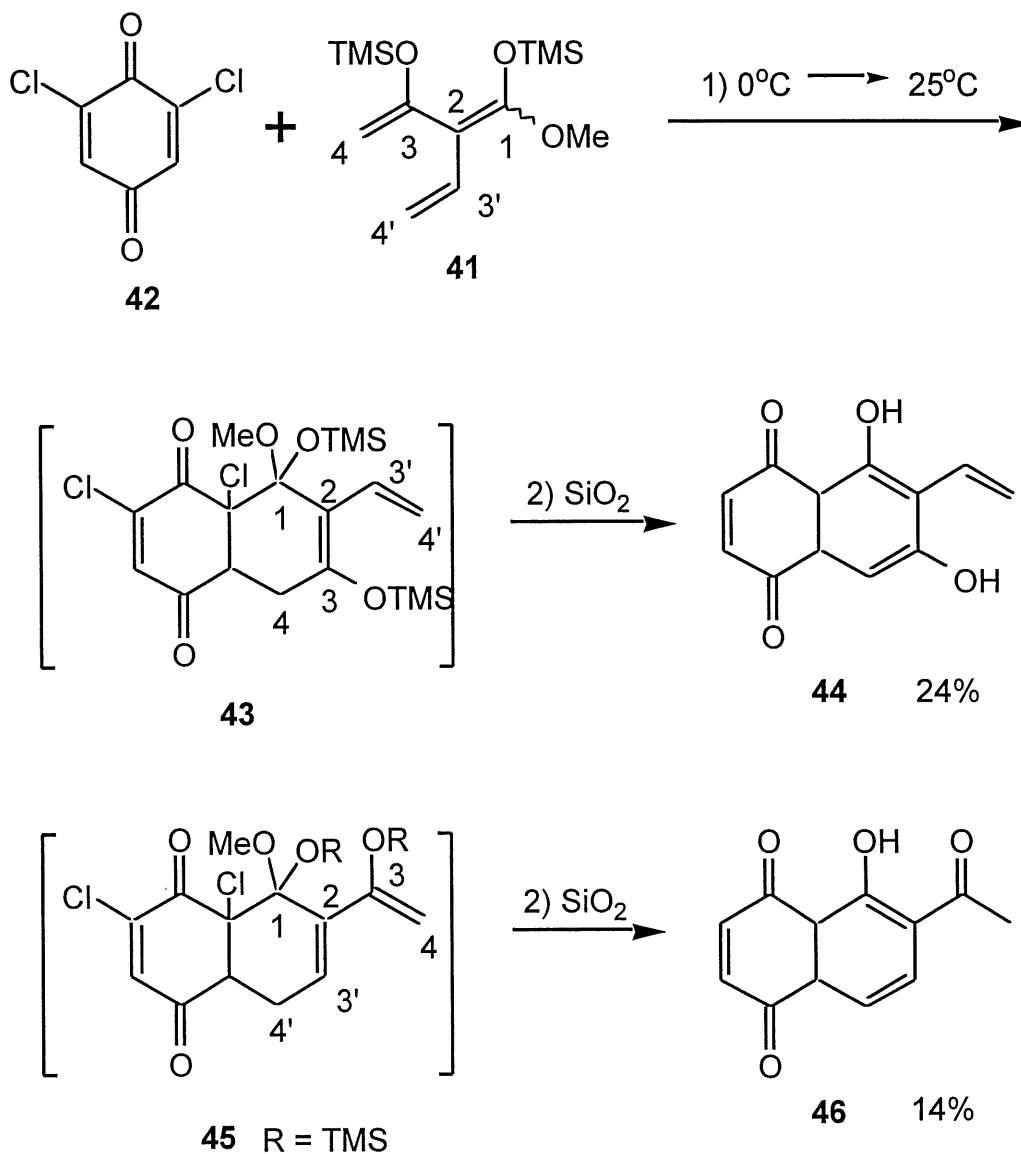


Schéma 9

Quelques autres synthèses de triènes ont aussi été rapportées dans la littérature. Ces triènes sont parfois isolables, parfois instables. Il est tout de même intéressant de voir la variété de triènes qui nous sont accessibles. Ils sont présentés à la figure 3. Ces triènes n'ont cependant pas les substituants alkoxy aux positions voulues

pour mener aux 6-hydroxy- ou 6,11-dihydroxyanthracyclines (tel que vu au schéma 2, composé **22**).

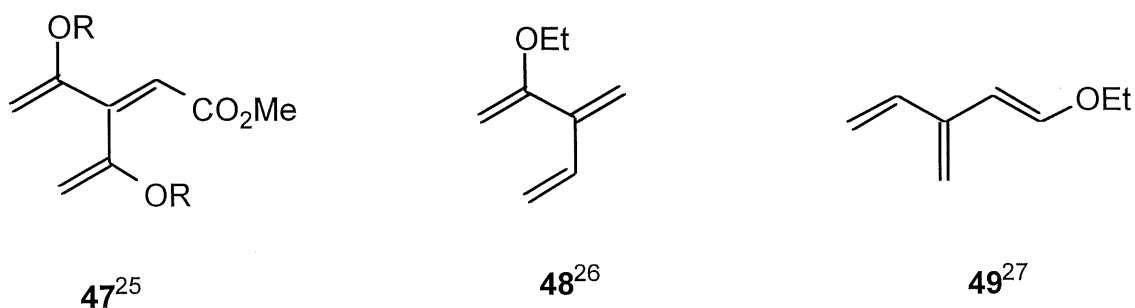


Figure 3. Autres exemples de triènes tirés de la littérature.

À la lumière de tous ces travaux sur la fabrication de diènes et de triènes, nous nous sommes lancés dans la synthèse de triènes. Idéalement, ces triènes devraient nous donner accès à différents niveaux d'oxydation du cycle C des anthracyclines. De plus, les triènes devraient permettre des Diels-Alder à diènes transmissibles, qui peuvent être effectués avec ou sans isolement du premier cycloadduit.

Afin de simplifier la caractérisation des produits finaux, nous nous sommes toujours arrêtés après la première cycloaddition, pour tenter par la suite le deuxième Diels-Alder (dans le cas où le premier a réussi).

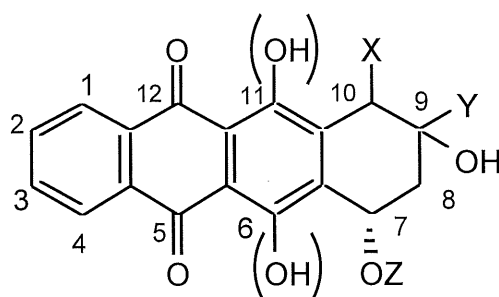
Vu que nous avons exploré plusieurs voies menant à différents triènes, nous avons classé, au cours des prochains chapitres, ces voies par type de triène. Les types de triènes ont été déterminés par leur niveau d'oxydation (leur nombre de substituants alkoxy). Le premier chapitre portera sur une étude modèle pour la synthèse

d'anthracyclines. Les chapitres subséquents discuteront des différents triènes, par ordre croissant de leur niveau d'oxydation. Quand un triène a été obtenu et que des essais de Diels-Alder ont été tentés, ces essais suivront la synthèse du triène en question, dans le même chapitre. Pour terminer, le dernier chapitre présentera les voies explorées pour la synthèse du deuxième diénophile, celui comportant un alcyne (**23**, schéma 4).

CHAPITRE 1

ÉTUDE MODÈLE D'ANTHRACYCLINE

Tel que démontré dans l'introduction, il est relativement difficile de construire les anthracyclines par cycloaddition de Diels-Alder en utilisant des diènes activés (riche en électrons) et polysubstitués sur les carbones C1 et C4 du diène. Pour notre part, nous recherchions une méthode versatile pour construire des anthracyclines comportant des hydroxyles en position C6 et/ou en C11 (figure 4), en utilisant les Diels-Alder.



$X = \text{H ou } \text{CO}_2\text{R}$

$Y = \text{Me, Et, C(O)R, ...}$

$Z = \text{H, C}_6\text{H}_{11-n}\text{R}_n, ...$

Figure 4. Squelette d'anthracyclines visées.

Afin de nous familiariser avec la chimie des anthracyclines, mais surtout pour explorer les possibilités de diènes activés polysubstitués, nous avons pensé à une étude modèle utilisant la naphthoquinone et un diène du type 2,5-dialkoxyfurane. Notons que les 2,5-bis(triméthylsiloxy)furanes sont connus pour être de très bons diènes d'après les travaux de Simchen et Chan²⁸⁻²⁹. Cette approche est voisine de l'approche des Diels-Alder à diènes-transmissibles.

1.1 PLAN DE SYNTHÈSE POUR L'ÉTUDE MODÈLE

Tout d'abord, le squelette simplifié d'anthracyclines **50**, où le cycle D n'est pas fonctionnalisé, pourrait provenir du rétron **51** par une simple réduction (schéma 10). Le composé **51** pourrait provenir, par un Diels-Alder, du 2,5-bis(alkoxy)furane **52** et de la naphtoquinone **53**. La fabrication du rétron **52** pourrait être envisagée en s'inspirant des travaux de Simchen et Chan²⁸⁻²⁹ à partir de l'anhydride correspondant. Le rétron **52** constituerait donc notre diène activé polysubstitué en conformation réactive. Après Diels-Alder avec la naphtoquinone, les acétals fourniraient facilement par hydrolyse, les fonctions cétones ou hydroxyles voulues en C6 et C11. Pour terminer, le composé **52** viendrait d'une autre cycloaddition de Diels-Alder entre l'anhydride maléique **54** et l'isoprène **55**, réaction bien connue dans la littérature³⁰.

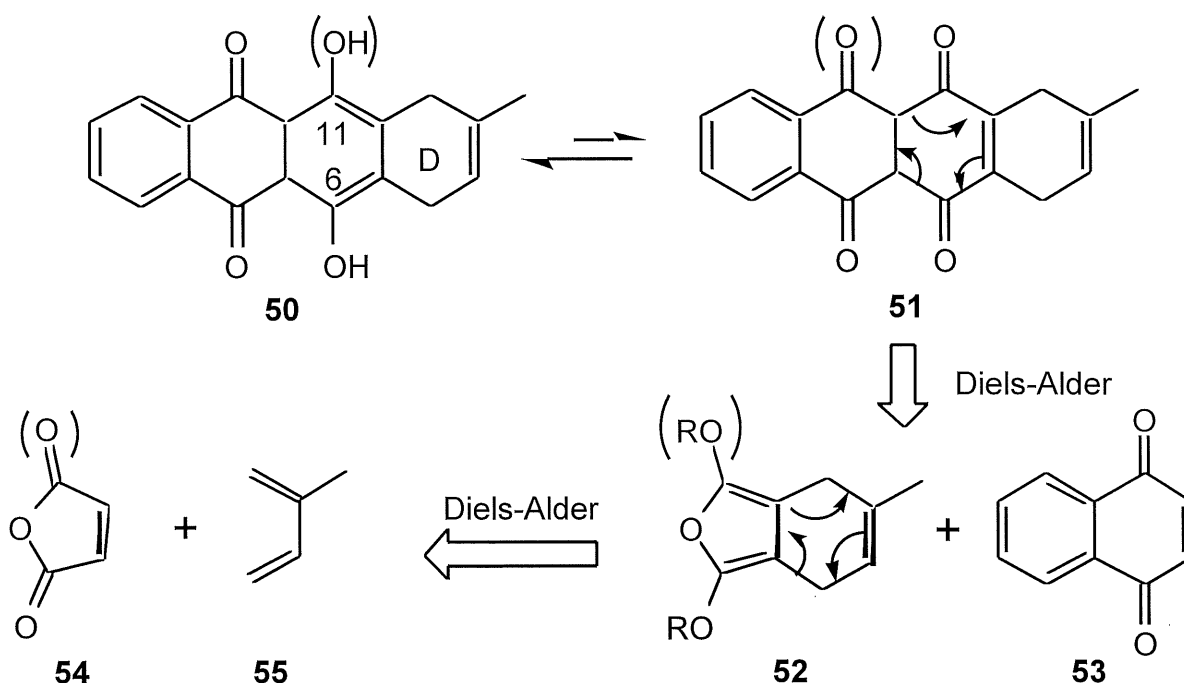
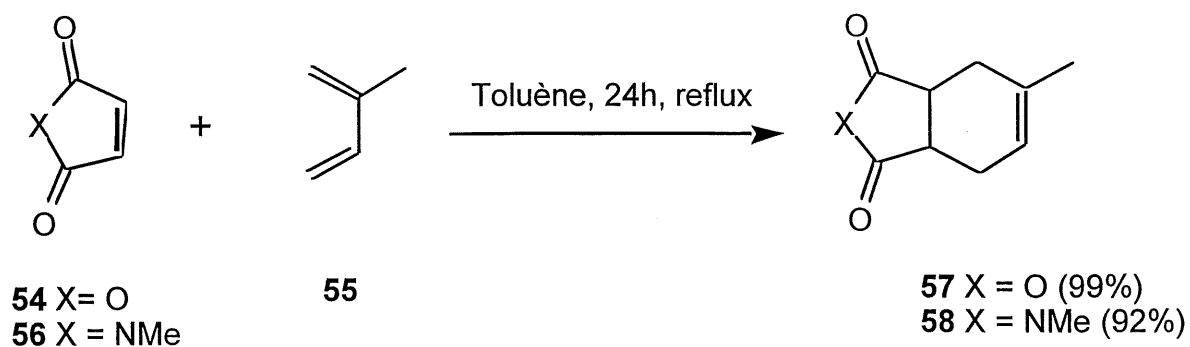


Schéma 10

1.2 ÉTUDE MODÈLE D'ANTHRACYCLINES: VOIE INITIALE

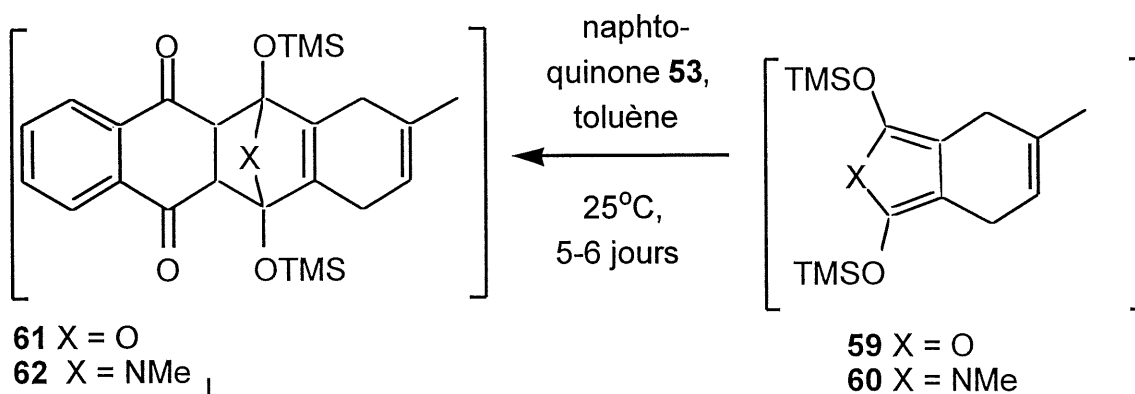
Tout d'abord, comme première voie de synthèse (schéma 11), nous sommes parti de l'anhydride maléique **54** qui, lorsque traité en présence d'isoprène **55** dans le toluène, a fourni le composé **57** dans un rendement de 99 %. Le composé **57** a été par la suite transformé en diéther d'énol silylé **59** en utilisant l'une ou l'autre des deux méthodes suivantes: soit en présence de chlorure de zinc, de triéthylamine et de chlorotriméthylsilane²⁹, ou soit par traitement à la triéthylamine suivi de l'addition du trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle²⁸. Les deux méthodes sont connues pour bien fonctionner. Par contre, celle avec le chlorure de zinc (II) requiert plus de précautions: après la réaction, plusieurs manipulations doivent être effectuées afin d'enlever l'excédent des sels de zinc (par une série de précipitations dans l'hexane et de décantations) qui pourraient peut-être nuire à la prochaine réaction. De plus, cette technique est plus difficilement applicable à petite échelle. Quant à la méthode avec le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle, elle nous permet de continuer la suite des étapes dans le même ballon réactionnel, en plus de limiter les risques de dégradation du diéther d'énol silylé. Ici, l'intermédiaire de réaction **59** (schéma 11) serait isolé (concentration à sec) sous conditions inertes pour permettre un changement de solvant, car la réaction suivante de Diels-Alder avec la naphtoquinone **53** s'effectue dans le toluène. L'intermédiaire de cycloaddition **61** ainsi formé serait déprotégé en présence de fluorure de sodium aqueux²⁹, pour donner le composé **63**.

La même séquence a été reprise avec le *N*-méthylmaléimide **56** qui, dans les conditions de Diels-Alder avec l'isoprène vues précédemment, donne le composé **58** dans d'aussi bons rendements. Ce dernier serait transformé en diéther d'énol silylé **60**, avec la méthode utilisant le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle, puis subirait une réaction de Diels-Alder avec la naphtoquinone **53** pour fournir l'intermédiaire **62**. Cet intermédiaire serait ensuite déprotégé en produit **63** toujours dans les conditions présentées plus tôt.



1) ZnCl_2 anh., Et_3N , 25°C , 1h
 2) 57 ou 58 , MeCN ,
 25°C , 5 min.
 3) TMSCl , 25°C , 15h

1) 57 ou 58 , Et_3N ,
 Et_2O , 0°C , 30 min.
 2) TMSOTf , 0°C , 2h;
 25°C , 15h



isolement de l'intermédiaire
 sous conditions anhydres

Schéma 11

Or, aucun composé **63** n'a été obtenu, que ce soit dans la série avec l'oxygène (en partant de l'anhydride maléique **54**) ou avec l'azote (en partant du *N*-méthyl-maléimide **56**).

Nous savons cependant que l'intermédiaire **64** (schéma 12) est très sensible à l'air (plus précisément à l'oxygène et à l'humidité pour donner **65**, schéma 12)²⁹ et c'est pourquoi nous avons fait la séquence avec le composé azoté en espérant obtenir un intermédiaire plus stable, mais en vain.

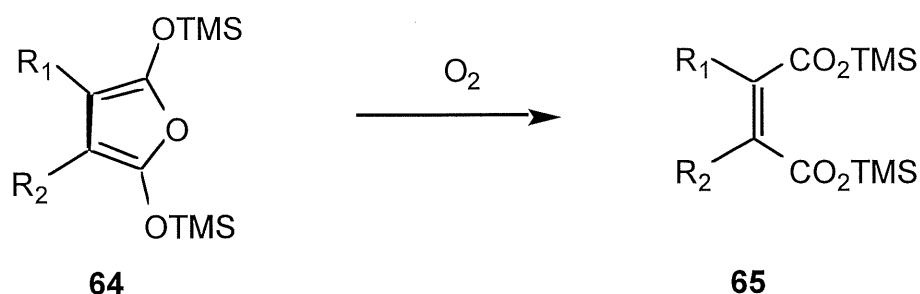


Schéma 12

Nous pouvons donc, à ce moment, soumettre quatre hypothèses: 1- le diéther d'énol silylé **59** (ou **60**) ne se forme pas; 2- l'intermédiaire instable **59** (ou **60**) se détruit lorsque concentré après isolement; 3- la naphtoquinone **53** ne réagit pas avec l'intermédiaire **59** (ou **60**); 4- des traces d'eau présentes dans la naphtoquinone détruisent entièrement l'intermédiaire **59** (ou **60**).

Afin de vérifier ces hypothèses, nous avons repris la séquence en tentant de confirmer la formation du diéther d'énol silylé, en n'isolant pas cet intermédiaire

instable, en utilisant un diénophile plus réactif (moins encombré), soit l'acrylate de méthyle, pour la réaction de Diels-Alder suivante, et en choisissant un solvant nous permettant de faire cette cycloaddition à température ambiante ou à chaud.

1.3 ÉTUDE MODÈLE SIMPLIFIÉE AVEC L'ACRYLATE DE MÉTHYLE

Nous avons donc débuté la nouvelle séquence (schéma 13) avec l'anhydride **57** (ou **58**), traité dans les conditions de silylation pour donner l'intermédiaire **59** (ou **60**). Nous avons confirmé la formation de ce dernier par RMN ^1H d'une aliquote de la réaction dans le tétrachlorure de carbone ajouté à un tube RMN sec contenant du benzène- d_6 . L'intermédiaire **59** (ou **60**, schéma 13) a subi par la suite une cycloaddition de Diels-Alder avec l'acrylate de méthyle **66** pour fournir le cycloadduit **67** (ou **68**) dans un mélange de régioisomères.

L'intermédiaire **67** (ou **68**) a été déprotégé en hydroquinone **69** en présence de fluorure de sodium dans l'acétonitrile mouillé²⁹. Différentes conditions ont été essayées pour optimiser le rendement en **69** et sont présentées au tableau 1. Le composé **69** existe dans un mélange inséparable de régioisomères dans un rapport 2:1 (d'après le spectre RMN ^1H).

En comparant les entrées 1 et 6 et 2 et 7 du tableau 1, nous constatons que la réaction semble mieux fonctionner avec le substrat oxygéné **57** qu'avec le substrat azoté **58**. De plus, que la réaction procède dans l'éther diéthylique ou dans le tétrachlorure de carbone, des rendements similaires de l'ordre de 75 % ont été

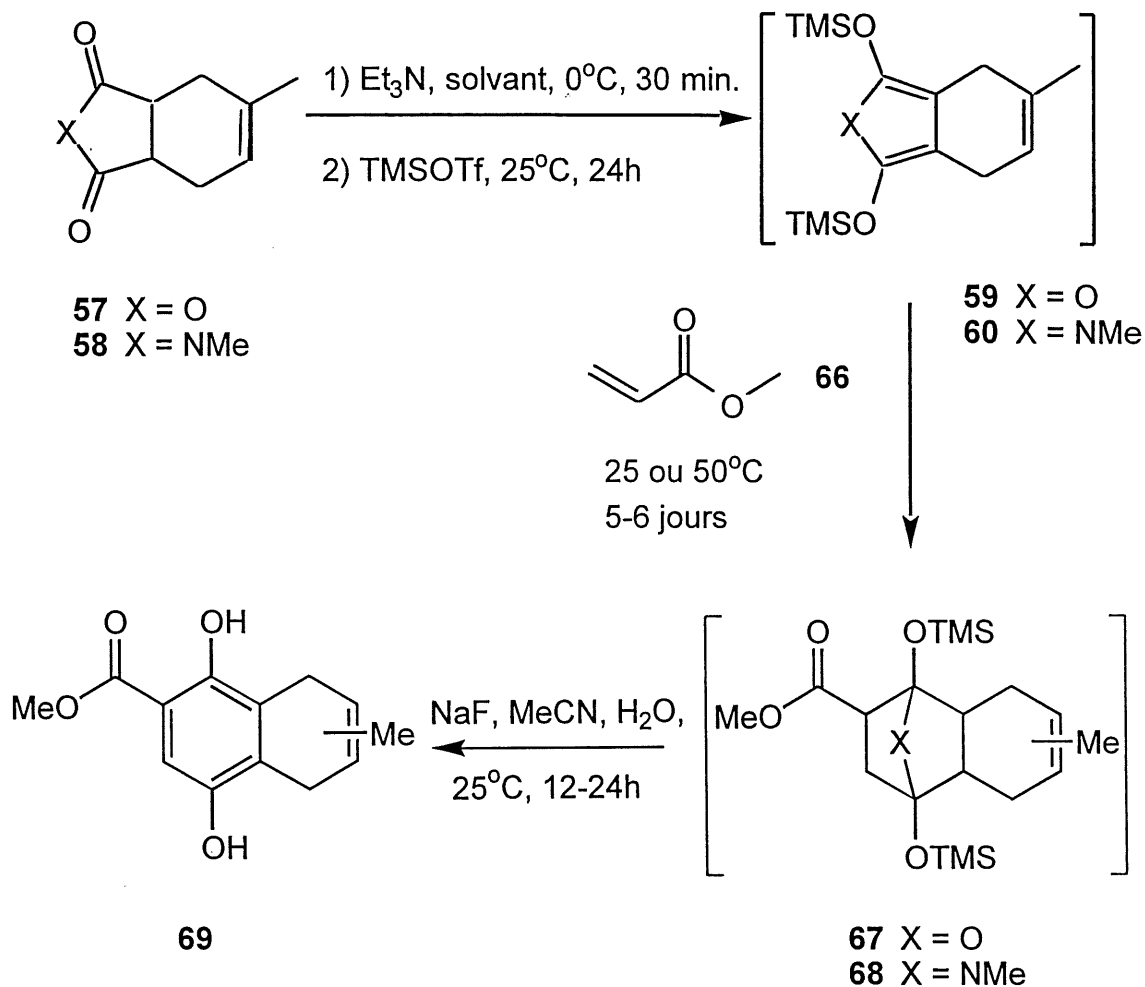


Schéma 13

obtenus (entrées 1 et 2). Par contre, la réaction ne semble pas fonctionner dans le tétrahydrofurane (entrées 4 et 5). Nous remarquons aussi que la formation de **65** est facilitée à la température ambiante et non à chaud (50°C , entrées 3 et 5). Pour revenir à l'étude modèle présentée initialement, consistant en la fabrication du composé tétracyclique **63** (schéma 11), nous avons alors retenu les conditions présentées dans les entrées 1 et 2 du tableau 1, soit dans l'éther ou le tétrachlorure de carbone à 25°C et préférablement avec un composé oxygéné (du type **57**). La section suivante décrit donc la synthèse du composé **63** avec les nouvelles conditions.

Tableau 1. Résultats de formation de l'hydroquinone **69** selon le solvant, la température de Diels-Alder et le substrat utilisé^a.

Entrée	Substrat	Solvant	Température de Diels-Alder (°C)	Rendement ^b (%)
1	57	Et ₂ O	25	71
2	57	CCl ₄	25	76-77
3	57	CCl ₄	50	0
4	57	THF	25	0
5	57	THF	50	0
6	58	Et ₂ O	25	--- ^c
7	58	CCl ₄	25	0

^a La méthode de silylation utilisée a été, dans tous les cas, la suivante: i- substrat, Et₃N, solvant, 0°C, 30 min.; ii- TMSOTf, 0°C, 2 h, puis 25°C, 15 h²⁸.

^b Mélange inséparable de régioisomères.

^c Plusieurs produits formés non-identifiés.

1.4 ÉTUDE MODÈLE AVEC CONDITIONS OPTIMISÉES

En utilisant les conditions trouvées dans l'étude modèle avec l'acrylate de méthyle, nous avons donc formé le diéther d'énol silylé **59** (ou **60** schéma 13) à partir de **57** (ou **58**) avec la triéthylamine et le triflorométhanesulfonate de triméthylsilyle. Nous avons cependant repris une étude de solvants étant donné que le diénophile et le produit final diffèrent, ce qui peut changer les résultats dû à des solubilités différentes. À ce point, nous avons fait la réaction de Diels-Alder en changeant le diénophile pour fournir des produits de degrés d'oxydation variés. Les diénophiles

utilisés ont été la naphtoquinone **53** et la naphtoquinone bromée **70**, obtenue par bromation de la naphtoquinone **53** et élimination de HBr (schéma 14).

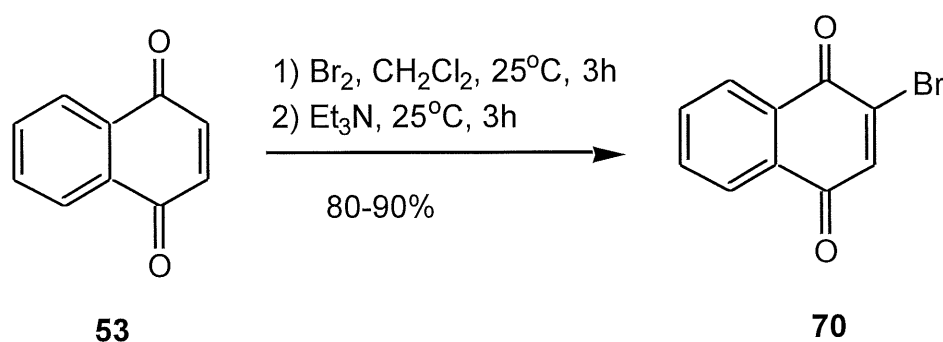


Schéma 14

Pour la réaction de Diels-Alder avec la naphtoquinone **53** (schéma 15), des précautions ont été prises pour éliminer les traces d'eau de la naphtoquinone, précautions consistant à sublimer fraîchement le réactif avant chacune des réactions. Dans un cas, la naphtoquinone sublimée a même été manipulée sous argon dans une boîte à gants (tableau 2, entrée 2) mais les résultats n'indiquent aucun changement, laissant supposer que la naphtoquinone n'a pas le temps de s'hydrater durant la pesée à l'air libre (entrées 1 et 2). Le(s) produit(s) secondaire(s) de réaction n'a(ont) pas encore été identifié(s) mais semble(nt) être de structure(s) assez semblable(s) à celle du composé **74** d'après le spectre RMN ¹H (tous les pics sont dédoublés, en comparant au spectre du produit **74** pur). Un point reste cependant à éclaircir : le mélange ne se vaporise pas en spectrométrie de masse (il se peut que ce soit alors un polymère).

En portant attention aux résultats du tableau 2, on remarque que la réaction de Diels-Alder avec la naphtoquinone **53** fonctionne mieux sur l'intermédiaire oxygéné **59**

(substrat **57**) (entrée 1) que sur l'intermédiaire azoté **60** (substrat **58**) (entrée 8). De plus, d'après les entrées 1 et 3, la réaction semble fonctionner aussi bien dans l'éther diéthylique que dans le tétrachlorure de carbone (comme avec l'acrylate de méthyle d'ailleurs). Le tétrahydrofurane, pour sa part, est un mauvais solvant pour la réaction et ce, peu importe la température (entrées 5 et 6). Et finalement, la réaction fonctionne mieux à température ambiante qu'à 50°C (entrées 3 et 4).

La réaction de cycloaddition de la naphtoquinone bromée **70** a été essayée sur le diéther d'énol silylé **59** seulement (composé oxygéné), dans l'éther diéthylique à 25°C (tableau 2, entrée 7). L'intermédiaire **71** ainsi formé (dans un mélange inséparable de régioisomères) a été traité en présence de fluorure de sodium dans l'acétonitrile mouillé²⁹. Le Diels-Alder avec la naphtoquinone bromée **70** devait nous donner le composé **73** par élimination d'acide bromhydrique (HBr) sur l'intermédiaire **72**. Cependant, le produit identifié de cette réaction est le composé **74** d'état d'oxydation inférieur. La structure de ce dernier a été confirmée par spectroscopie RMN ¹H et ¹³C et par spectrométrie de masse. Ici, nous supposons une attaque d'un nucléophile du milieu réactionnel (probablement l'anion fluorure) sur le brome **72** pour conduire à un énolate qui, par protonation subséquente, aboutirait au composé **74**. Un faible rendement de 4 % en composé **74** a été obtenu pour les trois transformations consécutives sans isolement d'intermédiaires.

Vu les faibles rendements en tétracycle **74**, sans oublier les mélanges difficilement séparable d'isomères, cette voie avec les diéthers d'énols silylés de type **59** ou **60** a été mise de côté. Nous avons plutôt concentré nos efforts sur la fabrication d'un triène stable et isolable, avant d'investir plus d'énergie dans des réactions de Diels-Alder pour former les anthracyclines. Les chapitres suivants porteront ainsi sur les différents types de triènes abordés classés par ordre croissant de niveau d'oxydation (nombre de substituants alkoxy).

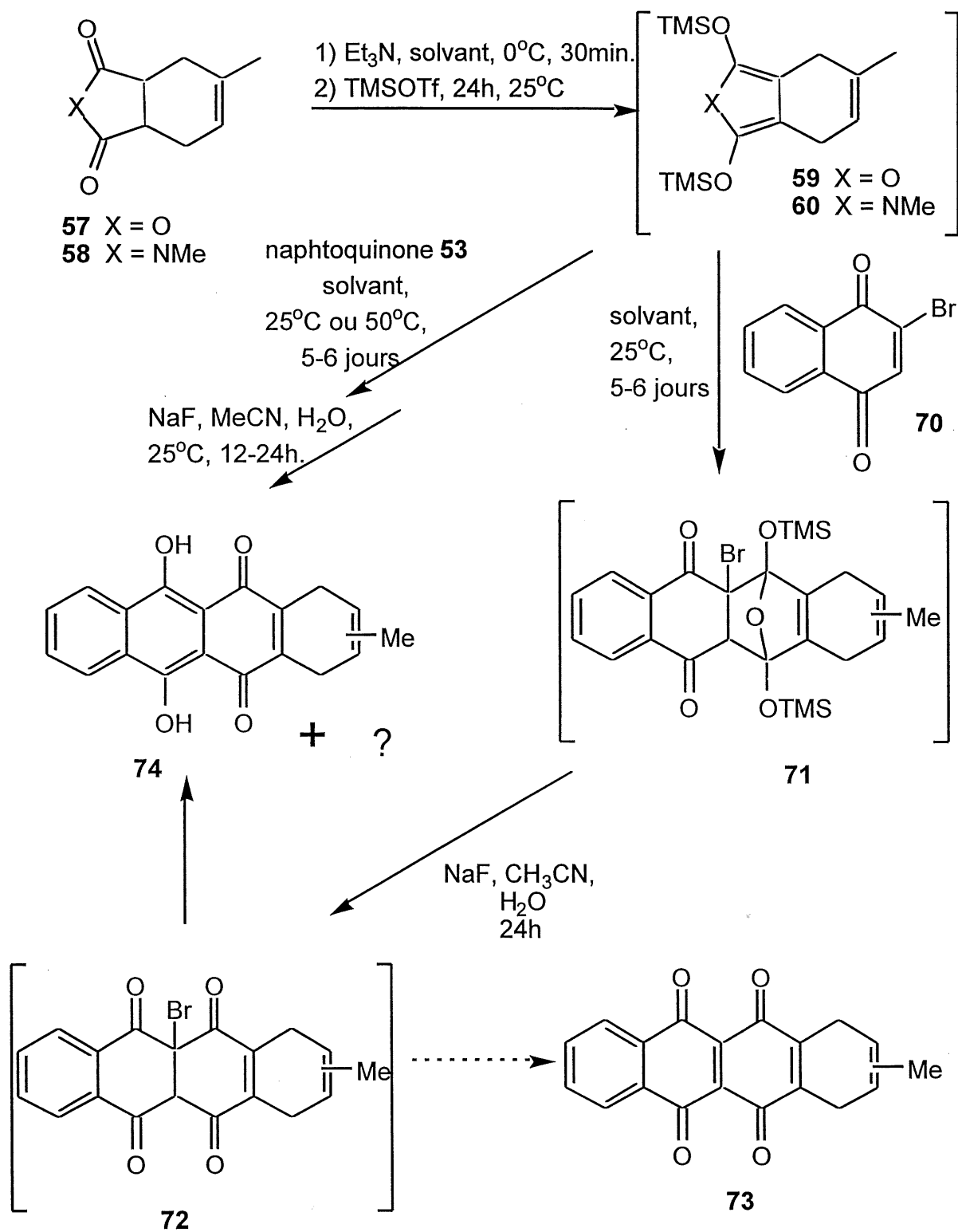


Schéma 15

Tableau 2. Résultats de formation du tétracycle **74** selon le solvant, la température de Diels-Alder, le substrat et le diénophile^a.

Entrée	Substrat	Déno- phile	Solvant	Température de Diels-Alder (°C)	Produit	Rendement (%)
1	57	53^b	Et ₂ O ^d	25	74 + ?	13-27
2	57	53^c	Et ₂ O ^d	25	74 + ?	27
3	57	53^b	CCl ₄ ^d	25	74 + ?	27
4	57	53^b	CCl ₄ ^d	50	---	0 ^e
5	57	53^b	THF ^d	25	---	0 ^f
6	57	53^b	THF ^d	50	---	0 ^e
7	57	70	Et ₂ O	25	74	4
8	58	53^b	Et ₂ O ^d	25	---	0 ^f

^a La méthode de silylation utilisée a été, dans tous les cas, la suivante: i- substrat, Et₃N, solvant, 0°C, 30 min.; ii- TMSOTf, 0°C, 2 h, puis 25°C, 15 h²⁸.

^b Naphthoquinone fraîchement sublimée.

^c Naphthoquinone fraîchement sublimée et manipulée sous argon dans une boîte à gants.

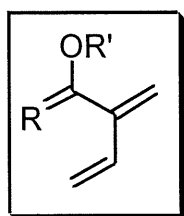
^d La naphthoquinone a été dissoute dans un minimum de dichlorométhane pour fins d'addition *via* canule.

^e Plusieurs produits formés non-identifiés.

^f Aucune réaction.

CHAPITRE 2

SYNTHÈSE D'UN TRIÈNE DE TYPE 2-ALKOXY-3-MÉTHYLÈNEPENTA-1,4-DIÈNE ET D'UN DIÉNOPHILE ACTIVÉ



R = CH₂ (triène)
R = O (triène masqué)

2.1 RÉTROSYNTHÈSE

Le premier type de triène abordé est, à prime à bord, assez simple. Si nous imaginons une manière facile de le fabriquer, le triène **75** (schéma 16) pourrait provenir du sulfolène **76** par extrusion du dioxyde de soufre. Ce type de sulfolène serait obtenu par énoilisation de la cétone exocyclique et oxydation du thioéther **77**, connu dans la littérature³¹.

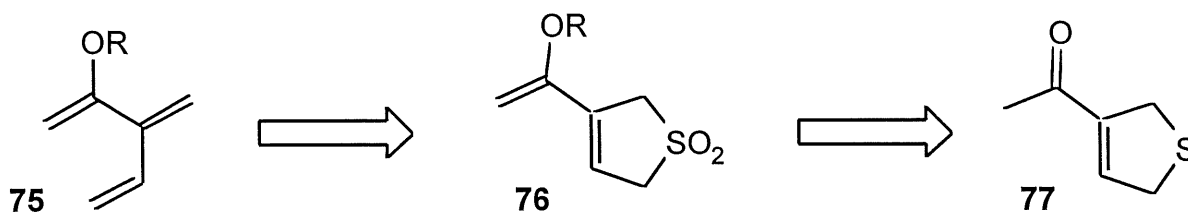


Schéma 16

2.2 SYNTHÈSE DU TRIÈNE

Pour les premières étapes, nous avons repris des procédures décrites par B. Belleau³¹ utilisant le *p*-dithiane-1,2-diol (dimère du composé **78**, schéma 17) et la buténone **79** pour fournir le thioéther **80** à 40 % de rendement. La fonction alcool a d'abord été mésylée puis éliminée pour nous donner le produit **77**. Ce dernier a été traité en présence du bis(triméthylsilyl)amidure de sodium pour obtenir l'éther d'énol silylé **81**. Nous voulions ensuite oxyder le thioéther **81** en sulfolène **82**. Cependant, en présence de monoperoxyphthalate de magnésium (MMPP) (milieu tamponné à pH = 7 ou non), nous n'avons obtenue que du produit d'hydrolyse **77**. Avec un oxydant tel l'acide de *m*-chloroperbenzoïque, il n'y a eu que de la dégradation.

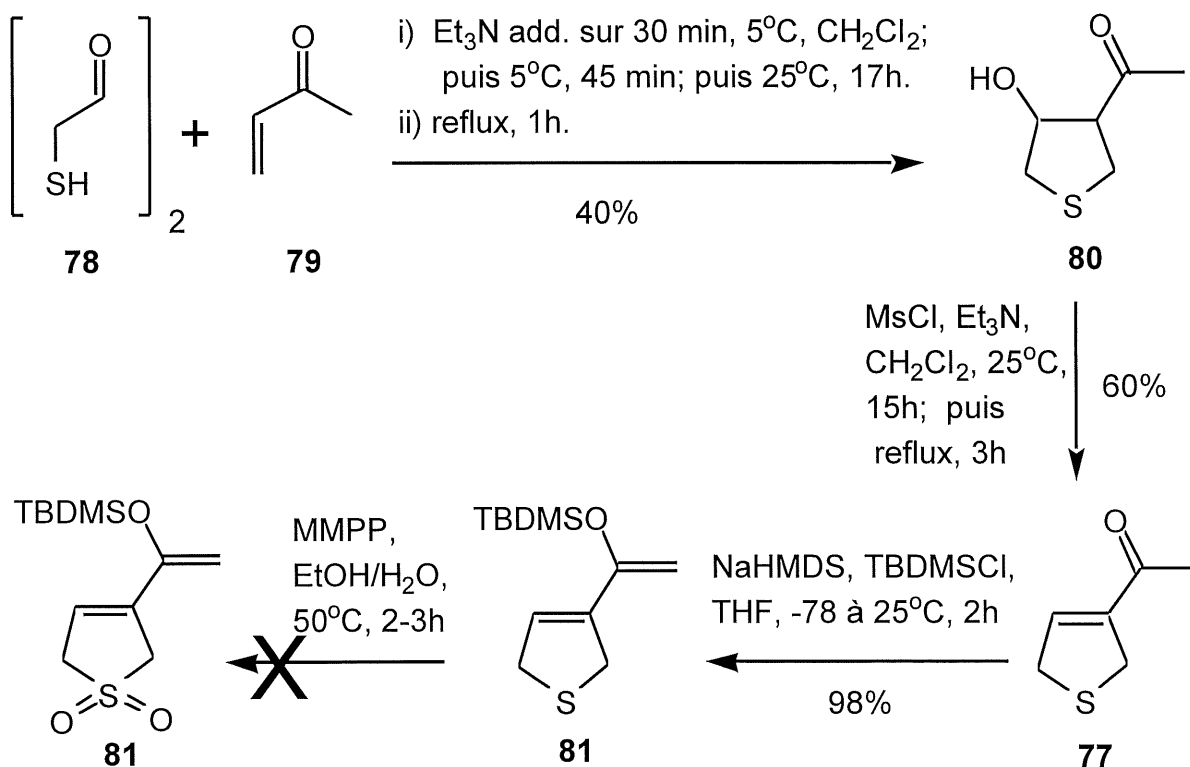


Schéma 17

Pour éviter ces problèmes d'hydrolyse de l'éther d'énol silylé, nous nous sommes tournés vers les phosphates d'énol, plus résistants en milieu aqueux acide. Le schéma 18 suivant illustre la synthèse. Nous avons débuté avec le thioéther **77**, traité en milieu basique en présence de chlorodiéthylphosphate pour fournir le phosphate d'énol **83** à 50 % de rendement. Ce dernier est stable sur silice et résiste bien aux conditions d'oxydation subséquentes avec MMPP pour nous donner le sulfolène **84** dans un rendement variant entre 70 et 80 %. Un problème est toutefois survenu à l'étape suivante, soit l'extrusion du dioxyde de soufre aboutissant au triène **85**. Quand nous avons traité le composé **84** dans le toluène à reflux (110°C), l'extrusion s'est faite lentement et on a observé de la dégradation. Par contre, lorsque nous avons effectué l'extrusion dans le xylène à reflux (145°C), l'extrusion a été beaucoup plus rapide, mais le triène a polymérisé et dégradé. D'une façon ou d'une autre, aucun composé triénique **85** n'a été isolé.

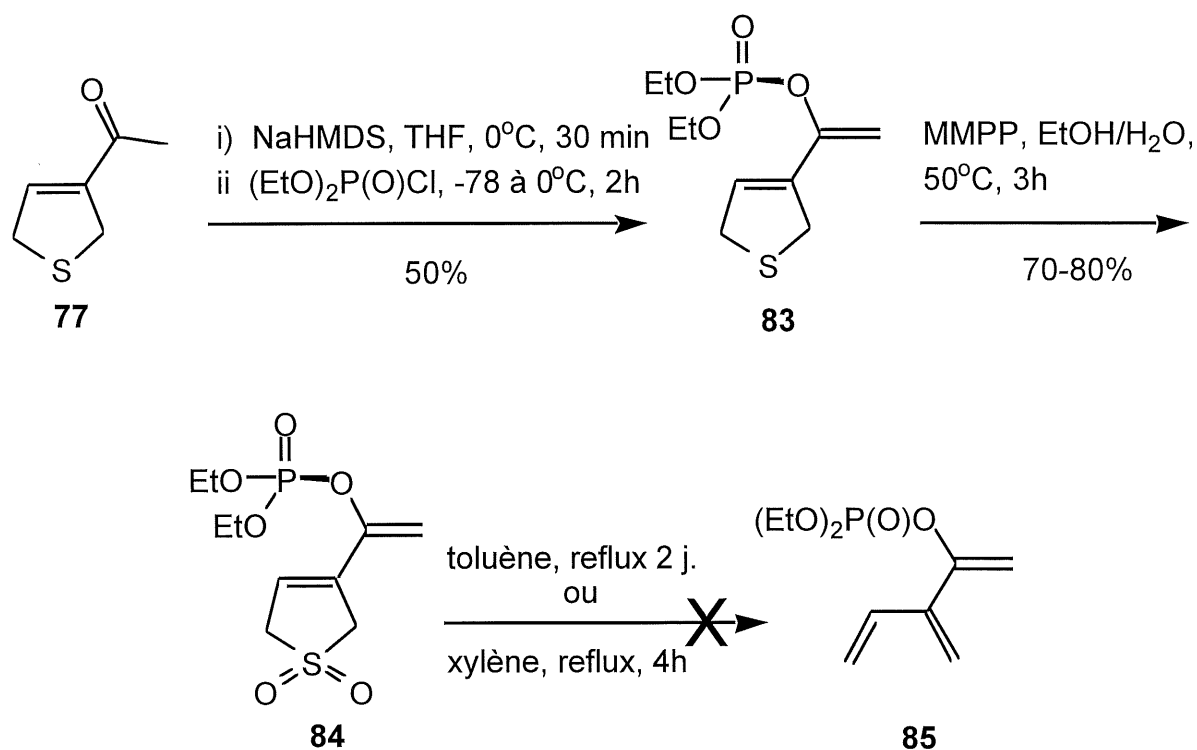


Schéma 18

2.3 VOIE AVEC LE TRIÈNE MASQUÉ

Pour éviter les problèmes d'hydrolyse de l'éther d'énol **81** et les problèmes de décomposition du composé **84** lors de l'extrusion du dioxyde de soufre, nous avons pensé à masquer un des alcènes du triène. Il s'agissait en fait de ne pas énonoliser la cétone exocyclique **86** (schéma 19). Nous avons procédé directement à l'oxydation du composé **77** en sulfolène **86** (à 65 % de rendement) dans les conditions usuelles, puis au Diels-Alder avec la naphthoquinone bromée **70**. Ceci nous a donné le cycloadduit **87** à 30 % de rendement.

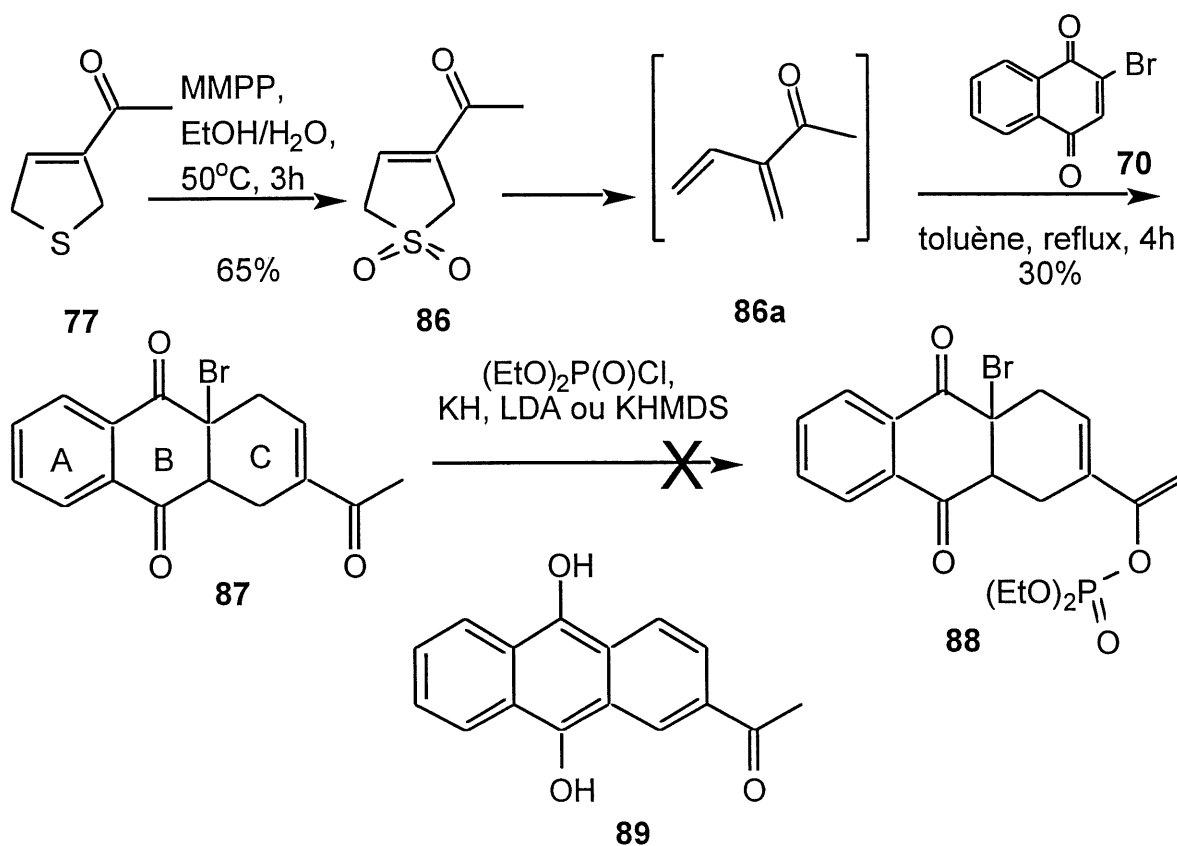


Schéma 19

Par contre, à ce niveau-ci, il est très important de mettre un bon excès de la naphtoquinone bromée, pour éviter la dimérisation du diène **86a**. Après certains essais, nous nous sommes aperçus qu'il nous en fallait au moins dix équivalents pour ne pas avoir de dimérisation. Ceci représente un certain problème lors de la purification parce que le produit final est de polarité très similaire à celle de la naphtoquinone bromée, engendrant ainsi des pertes au niveau du rendement.

Pour régénérer notre deuxième triène, nous avons tenté de fabriquer le phosphate d'énol **88** sur la cétone exocyclique **87**, mais sans succès. Le produit obtenu est plutôt celui d'aromatisation **89**. La base est venue déprotoner en α de la cétone du cycle B, le bromure a été éliminé puis, par tautomérie, le composé **89** a été obtenu, et ce, peu importe la base utilisée (diisopropylamide de lithium, hydrure de potassium ou bis(triméthylsilyl)amide de potassium).

Pour éviter cette aromatisation, nous avons aussi tenté le Diels-Alder entre le sulfolène **86a**, à partir du sulfolène **86** et la naphtoquinone **53** (sans possibilité d'élimination de brome en milieu basique). Ici (schéma 20), il y a eu aromatisation du produit de Diels-Alder (en présence d'un peu d'oxygène de l'air, probablement). Devant l'insuccès rencontré avec la naphtoquinone et son dérivé bromé, nous nous sommes tournés vers un diénophile qui ne pourrait pas faire ce genre d'aromatisation.

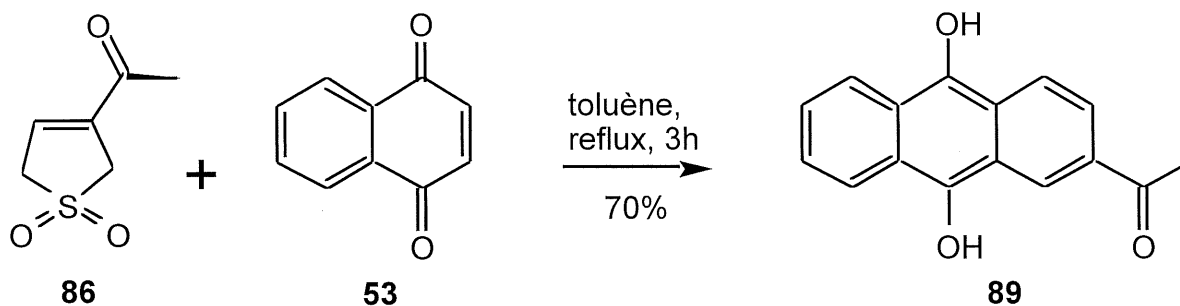


Schéma 20

2.4 SYNTHÈSE D'UN DIÉNOPHILE DE TYPE β -CÉTOESTER α,β' -INSATURÉ CYCLIQUE

La possibilité envisagée pour éviter ce problème est de synthétiser un autre diénophile qui nous servirait aussi pour prouver notre stratégie des Diels-Alder en tandem. On débute avec le composé **90** (schéma 21) qu'on traite en présence de diisopropylamidure de lithium et le chloroformate de méthyle dans le but de venir introduire une fonction ester en α de la cétone. Par contre, le produit que nous avons obtenu était le carbonate d'énol **91** avec un bon rendement (60 %). La O-alkylation a été favorisée plus que la C-alkylation étant donné le caractère "dur" de l'électrophile (chloroformate de méthyle), en accord avec la théorie sur les "acides et bases durs et mous" (HSAB).

Nous avons donc repris le composé **90** que nous avons traité avec l'hydrure de sodium, en présence d'hydrure de potassium comme catalyseur et de diméthylcarbonate³². Ceci a donné, dans un rendement quantitatif, le β -cétoester **92**. Ce dernier est oxydé en composé **93** par introduction d'un phénylsélénium, oxydation et élimination³². Le β -cétoester- α - β' -insaturé **93** constitue donc notre nouveau diénophile qui, lorsque traité en présence du sulfolène **86**, a malheureusement donné lui aussi un produit d'aromatisation **95** (**94** n'a pas été isolé) par élimination d'un embranchement du dioxolane, avant même de procéder au Diels-Alder.

Pour tenter d'obtenir un diénophile qui ne s'aromatiserait pas, nous avons repris le composé **90** (schéma 22) et inséré déjà la première insaturation pour fournir l'énone **96** à 55 % de rendement⁴⁴. Nous voulions ensuite introduire la fonction ester et oxyder en α de cette dernière comme précédemment pour fournir l'analogue **97**, mais l'introduction de l'ester n'a pas été réussie.

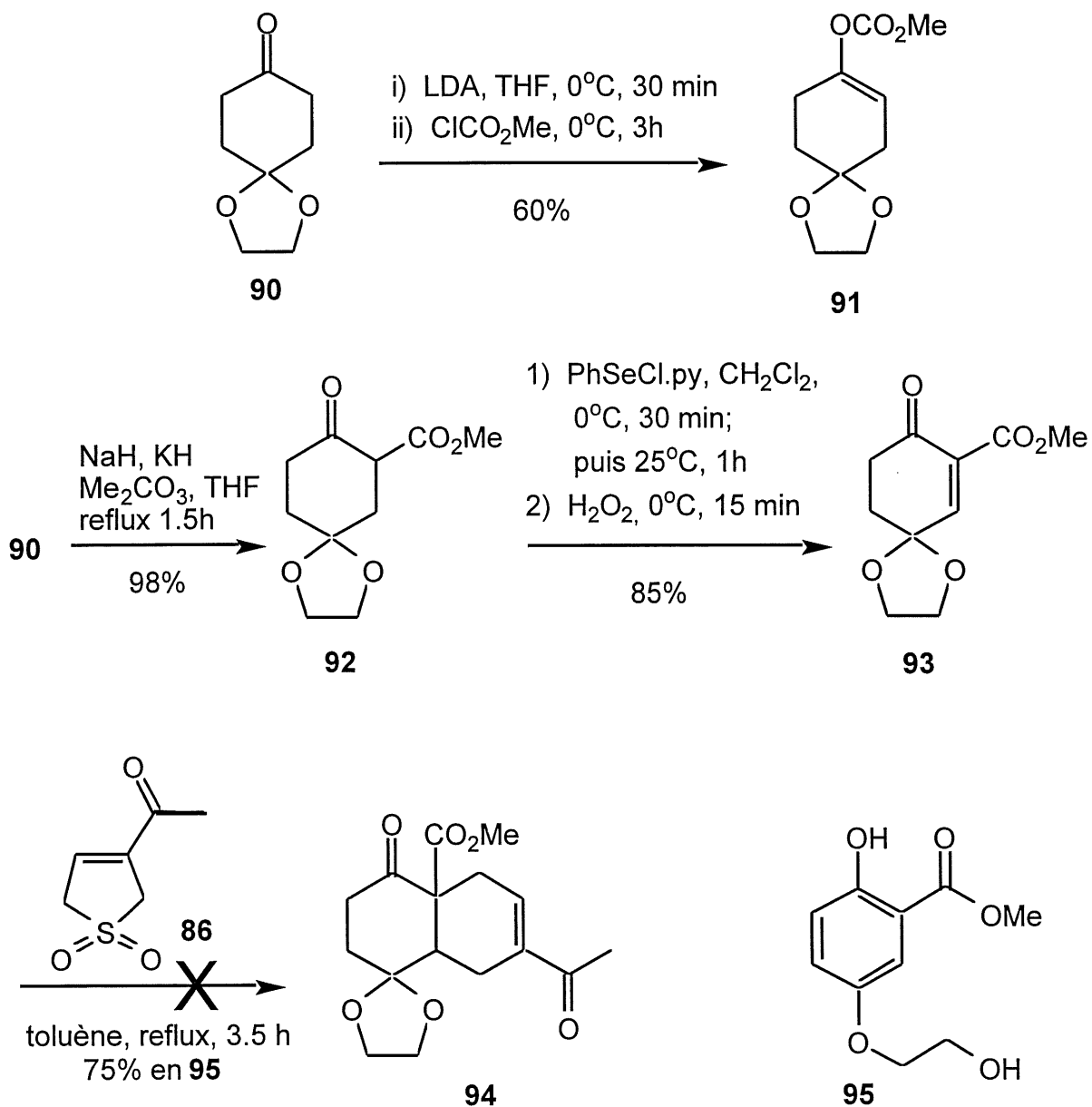


Schéma 21

Le problème rencontré ici, soit l'aromatisation du diénophile **93** avant la cycloaddition, est dû au fait qu'il faille chauffer à température assez élevée pour l'extrusion du dioxyde de soufre sur le sulfolène **86**. Or, on ne peut pas effectuer cette extrusion sans la présence de diénophile car le diène, aussitôt formé, doit

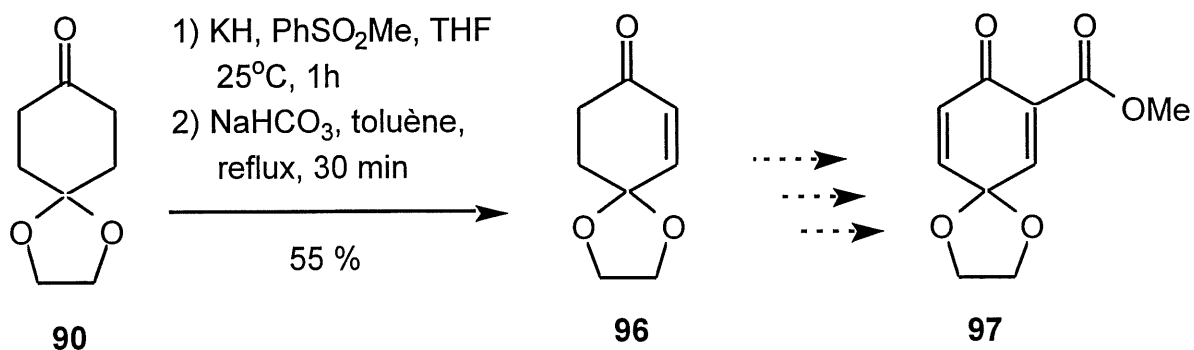
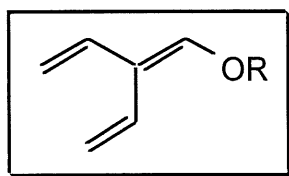


Schéma 22

réagir avec un diénophile (assez activé) sinon il dimérise. Cependant, nous verrons plus tard (chapitre 6) que le diénophile **93** développé ici peut-être utilisé avec succès, en autant que nous ne chauffions pas trop durant la cycloaddition.

CHAPITRE 3

SYNTHÈSE D'UN TRIÈNE DE TYPE 3-(ALKOXYMÉTHYLÈNE)PENTA-1,4-DIÈNE



3.1 RÉTROSYNTHÈSE

Le deuxième type de triène que nous verrons est de même degré d'oxydation que le premier (vu au chapitre précédent) mais diffère de par la position de l'alkoxy. On peut imaginer ce triène **98** (schéma 23) provenant de l'éther d'énol **99** comportant les alcènes masqués sous forme de bis-sulfoxydes. Cet éther d'énol serait fabriqué à partir de la cétone correspondante **100** issue d'une attaque du thiophénol sur la vinylcétone **101**.

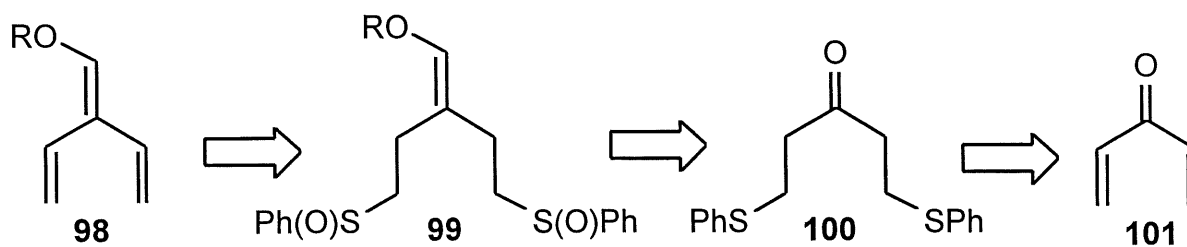


Schéma 23

3.2 SYNTHÈSE DU TRIÈNE

La synthèse débute par l'oxydation de l'alcool **102** (schéma 24). À ce moment-ci, certains problèmes ont été rencontrés, au niveau de l'isolement de la cétone **101**. Celle-ci s'avère très volatile et polymérise facilement lorsqu'elle est concentrée. Pour remédier à ces contraintes, plusieurs conditions ont été essayées afin d'obtenir une méthode quantitative avec un traitement adéquat pour ne pas avoir à concentrer la cétone **101**. Le résumé des essais d'oxydation est présenté au tableau 3 suivant. La méthode au chlorochromate de pyridinium (PCC) a été retenue.

Tableau 3. Essais d'oxydation du penta-1,4-dièn-3-ol (**102**) en diénone **101**.

Méthode d'oxydation	Résultat
Jones (CrO ₃ , H ₂ SO ₄)	formation de 101 mais non-isolable
Swern (ClCOCOCl, DMSO, Et ₃ N)	fonctionne mal
Periodinane de Dess-Martin	problèmes au traitement
MnO ₂	formation de 101 incomplète
NMMO, TPAP	aucune formation de 101
PCC	formation de 101 complète

Pour récupérer la cétone du milieu réactionnel, nous avons simplement filtré les sels de chrome sur silice/charbon activé/célite. Nous avons par la suite essayé de distiller le solvant (dichlorométhane) puis la cétone, mais cette dernière polymérisait par chauffage. Nous avons donc continué avec la cétone en solution. En fabriquant la 1,5-bis(phénylsulfinyl)pentan-3-one (**100**), à l'aide du thiophénol (schéma 24), nous avons obtenu, à 50 %, le bon produit qui pouvait maintenant être purifié sans problème.

Pour l'oléfination de Wittig sur la cétone **100**, nous avons utilisé un réactif commercial, soit le chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium. Plusieurs conditions de réactions pour l'oléfination ont été essayées (en changeant le temps de déprotonation du phosphonium, le temps d'addition de la cétone, la température et le temps de réaction) et sont présentées au tableau 4 suivant. Les conditions retenues sont données à l'entrée 3 et présentées au schéma 24. Il fallait par la suite oxyder les thioéthers **103** en sulfoxydes **104**. Le meilleur oxydant s'est avéré être le periodate de sodium (le monoperoxyphthalate de magnésium et l'acide *m*-chloro-perbenzoïque donnaient des oxydations incomplètes). Pour l'élimination subséquente par chauffage du bis-sulfoxyde **104**, nous formions un composé volatil **105**. Nous soupçonnions alors que le triène **105** s'évaporait dans les conditions de réaction (toluène ou mélange chloroforme/tétrachlorure de carbone, à reflux)

Tableau 4. Essais d'oléfination de Wittig de la bis(phénylthioéthyl)cétone **100** en éther d'énol **103**.

Entrée	Formation période (min)	de l'ylure température (°C)	Réaction avec période (h)	la cétone température (°C)	Rendement (%)
1	30	0	4-5	0	25
2	30	0	1.5	0	20
3	60	0	3	0	35
4	60	0	15	0	20
5	180	0	3	0	0 ^c
6	60	0	a	a	20
7	60	0	b	b	30

a 4 h à 0°C, puis 15 h à 25°C.

b 4 h à 0°C, puis 4 h à reflux.

c Produit de départ récupéré seulement.

Nous avons alors essayé de piéger le triène **105** *in situ* avec un diénophile (diméthylmaléate **106**) pour donner le cycloadduit **107**. À notre surprise, le composé isolé semblait plutôt être l'aldéhyde **109**. Ce dernier proviendrait de la cycloaddition du diméthylmaléate **106** sur l'aldéhyde α,β -insaturé **108**, provenant de l'hydrolyse de l'éther d'énol **105**. Cette hydrolyse est possible grâce à la présence de PhSOH généré par élimination des sulfoxydes du composé **104**.

Pour neutraliser cette source d'acide, l'ajout de triéthylamine au milieu réactionnel a permis l'isolement d'un produit de cycloaddition **110** provenant d'un diène **104A** (schéma 25). En laissant la réaction progresser durant 48 h, il n'y a eu aucun produit **110** isolé, seulement du cycloadduit **107** désiré.

Devant ces résultats encourageants, nous avons repris la réaction avec la naphtoquinone comme diénophile en vue de former le tricycle **111**. Cependant, nous n'avons isolé que du produit d'hydrolyse de structure proposée **112**. Probablement que le Diels-Alder avec la naphtoquinone est plus lent qu'avec le diméthylmaléate. Ceci laisse donc assez de temps à l'intermédiaire triénique (**105**, schéma 24) pour s'hydrolyser complètement avant le Diels-Alder, et ce, même en présence de triéthylamine.

Étant donné les difficultés rencontrées, il devenait aussi intéressant d'explorer la synthèse de triène d'un état d'oxydation plus élevé. C'est ce que nous verrons au prochain chapitre.

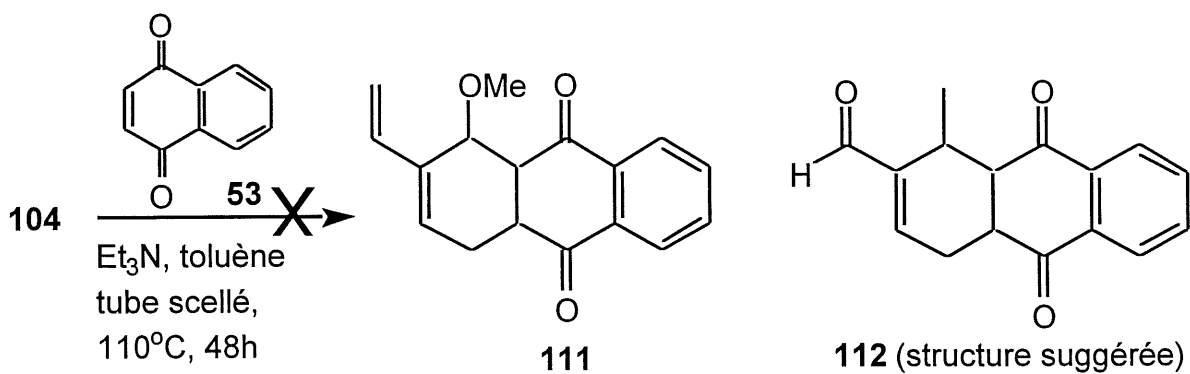
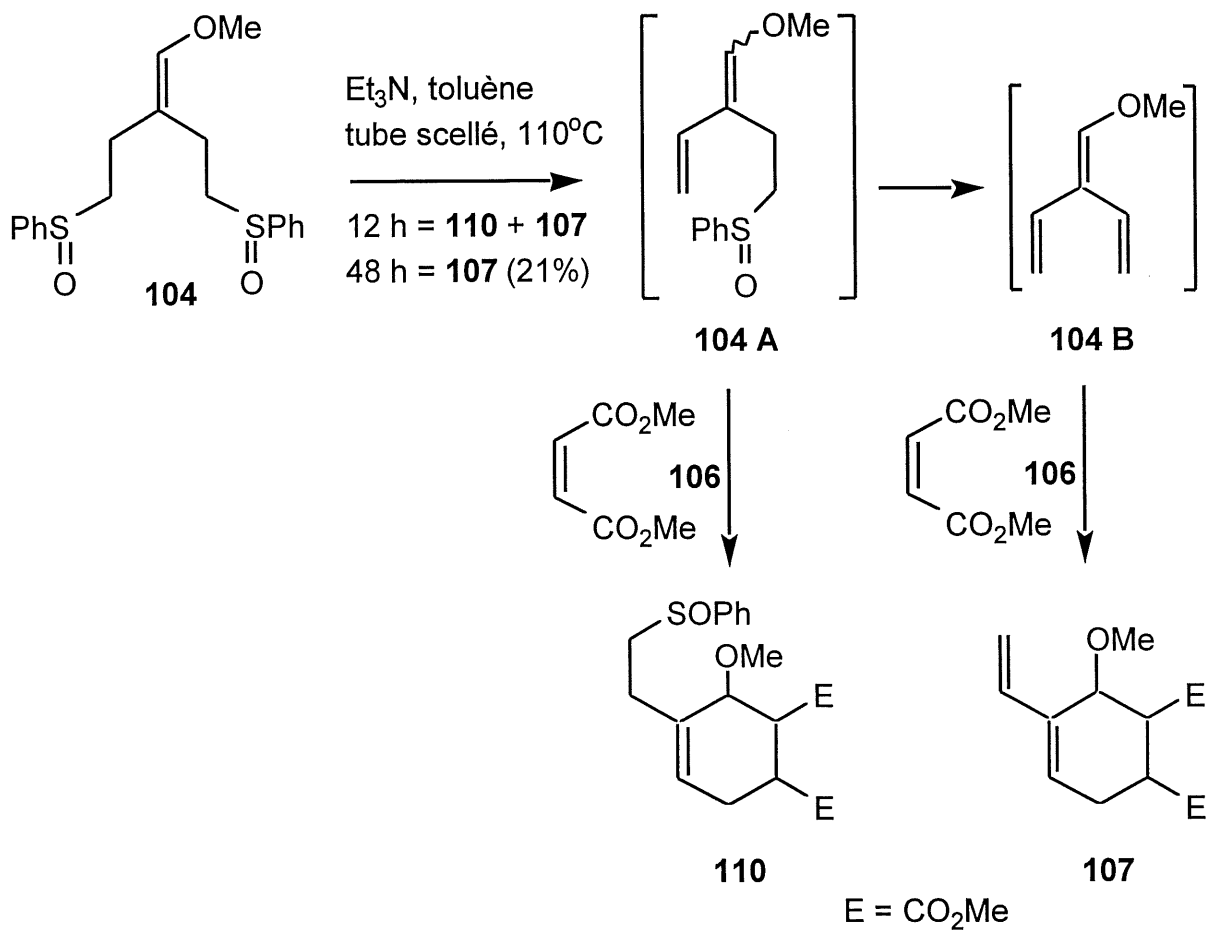
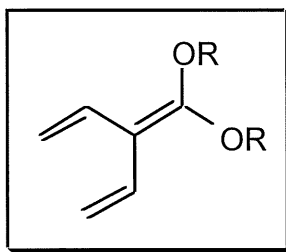


Schéma 25

CHAPITRE 4

SYNTHÈSE DE TRIÈNES DE TYPE 3-[BIS (ALKOXY)MÉTHYLÈNE] PENTA-1,4-DIÈNE



4.1 RÉTROSYNTHÈSE

Nous avons voulu synthétiser un triène activé comportant deux groupes alkoxy sur le même carbone. La première voie envisagée est celle que nous appellerons la voie du Wittig dans le schéma 26. Le triène **113** pourrait provenir du thioéther **114**, obtenu par une oléfination de Wittig sur la cétone **100**. Cette dernière proviendrait d'une simple alkylation du thiophénol sur la divinylcétone **101** tel que vu au chapitre précédent (schéma 24).

Nous avons aussi pensé à une voie passant par un sulfolène. Ces derniers, comportant une fonction ester, ont été beaucoup étudiés dans notre laboratoire. Les sulfolènes nous permettent, après extrusion du dioxyde de soufre, d'obtenir une grande versatilité pour l'obtention de diènes disubstitués et trisubstitués. En passant par les sulfolènes, on pourrait donc arriver à un intermédiaire avancé

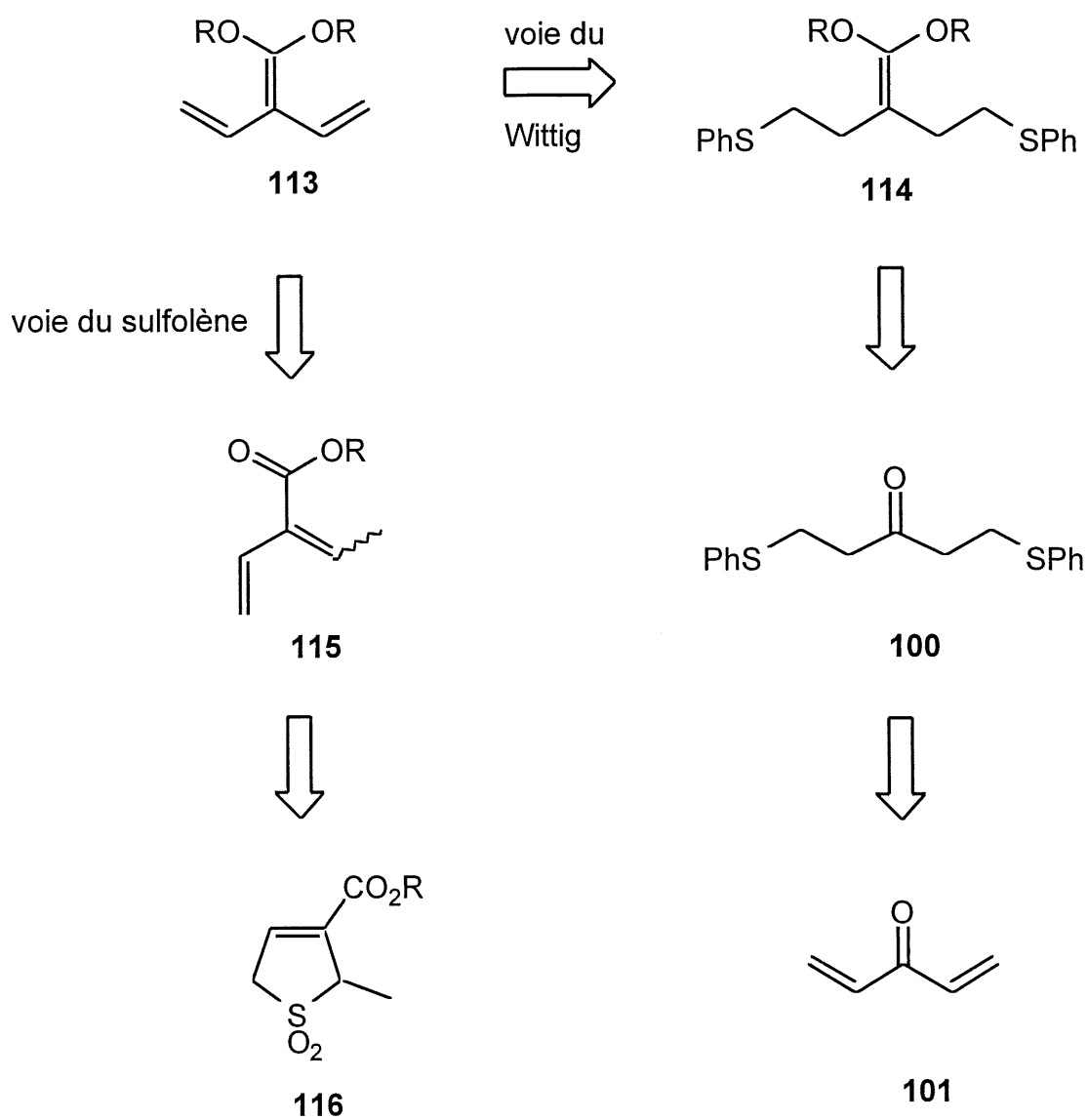


Schéma 26

pour la synthèse du triène désiré. Dans cette deuxième voie ici discutée, le triène **113** pourrait provenir du diène **115** par protection du carbonyle sous forme d'éther d'énol; ce diène serait obtenu après ouverture du sulfolène **116**.

4.2 VOIE DU WITTIG

La synthèse débute avec la 1,5-bis(phénylsulfinyl)pentan-3-one (**100**), préparée à partir du 1,4-pentadién-3-ol (voir schéma 24, chapitre 3). À ce niveau-ci, plusieurs tentatives ont été essayées: soit de traiter la cétone **100** dans des conditions d'oxydation pour obtenir le bis-sulfoxyde **117**, soit faire une oléfination de Wittig sur la cétone **100** immédiatement pour fournir l'acétal de cétène **121** correspondant. Nous avons d'abord tenté la voie oléfination-oxydation, vu le succès obtenu pour l'oléfination de Wittig de la 1,5-bis(phénylsulfinyl)pentan-3-one (**100**) en éther d'énol dans le chapitre précédent (schéma 24). Le réactif de Wittig **120** est préparé à partir de la chloro-diphénylphosphine **118** et du triméthylorthoformate (**119**) dans les conditions usuelles. On a ensuite déprotoné l'oxyde de phosphore **120** auquel on a additionné la cétone **100**. Aucun produit **121** n'a cependant été obtenu; probablement que l'anion déprotonait plutôt la cétone **100**. Suite à ces résultats, nous nous sommes tournés vers la deuxième voie, soit oxydation-oléfination.

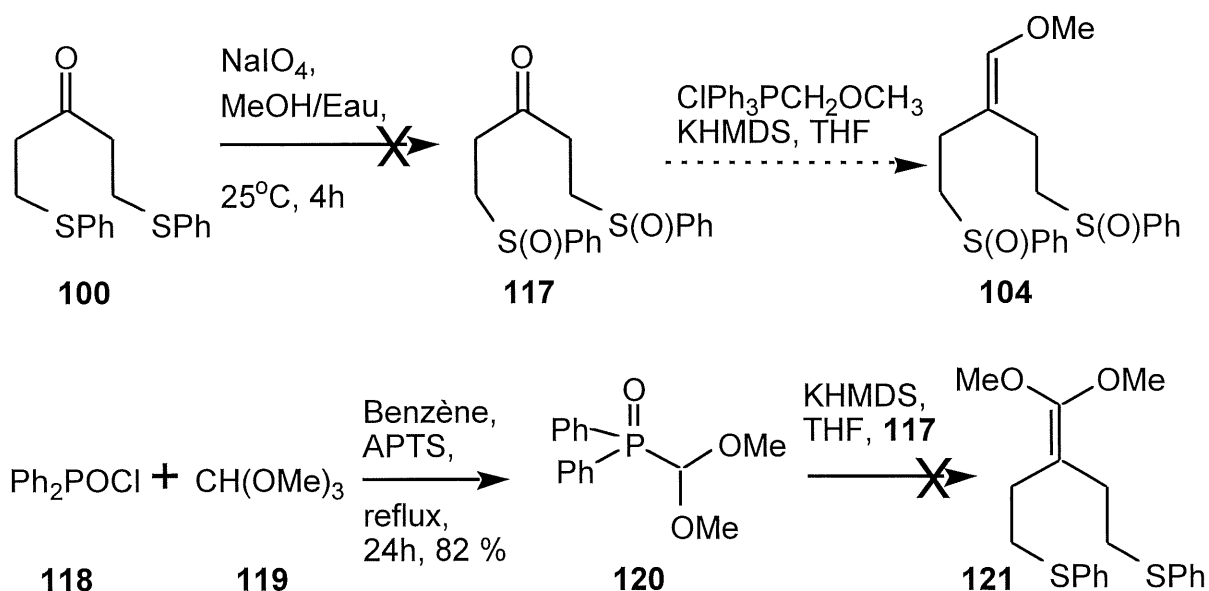


Schéma 27

Pour ce qui est de l'oxydation de **100** en **117** (schéma 27) avant l'oléfination de Wittig, nous avons eu des problèmes au niveau de la purification dus à la grande polarité du bissulfoxyde **117**. Il nous faut alors continuer avec le brut pour faire l'oléfination de Wittig (**117** en **104**). Or, cette dernière demande une bonne pureté du produit de départ. De plus, la réaction d'oxydation avec le periodate de sodium n'est pas reproductible. Il nous a donc fallu changer notre stratégie de synthèse.

4.3 VOIE DU SULFOLÈNE

L'autre stratégie envisagée débute avec l'acrylate de méthyle (**66**) que nous avons traité avec le *p*-dithiane-2,5-diol **78** en présence de triéthylamine (schéma 28). Cette réaction n'a pas très bien fonctionné, plusieurs adduits, non identifiés, ont été formés³⁴. L'alcool **121** a été mésoylé et éliminé pour donner l'ester α,β -insaturé **122** de manière quantitative. Nous avons ensuite effectué l'oxydation du thioéther **122** en sulfolène **26** à l'aide de monoperoxyphthalate de magnésium (MMPP). Jusqu'ici, ces étapes sont connues dans la littérature³⁴. Puis nous avons traité le sulfolène avec deux équivalents de *n*-butyllithium pour former le dianion qui fut piégé à l'aide d'iodométhane (un seul équivalent). L'alkylation s'est faite sur l'anion le moins stable (aucune délocalisation dans l'ester) et le plus réactif. Le sulfolène alkylé **123** a été obtenu dans de bons rendements.

Maintenant, nous sommes à l'étape de l'extrusion du dioxyde de soufre (réaction rétrochélétropique). Il suffit simplement de chauffer pour atteindre la barrière d'énergie requise. Cette extrusion s'est faite, dans notre cas, à reflux dans le toluène (110°C). Par contre, nous avons eu quelques difficultés car le diène **124** ne peut être isolé: le produit est volatil et polymérise lorsqu'il est concentré. Il nous a donc fallu travailler en solution. Le produit **124** a été purifié rapidement par chromatographie-éclair avec un mélange d'hexanes et d'éther (le solvant ne devant pas interférer pour la prochaine étape, car on ne peut pas concentrer) pour le séparer du sulfolène de départ **123**, étant donné que la réaction ne se complète jamais.

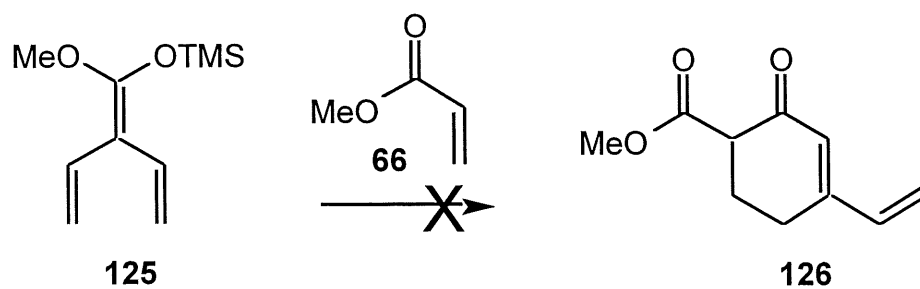
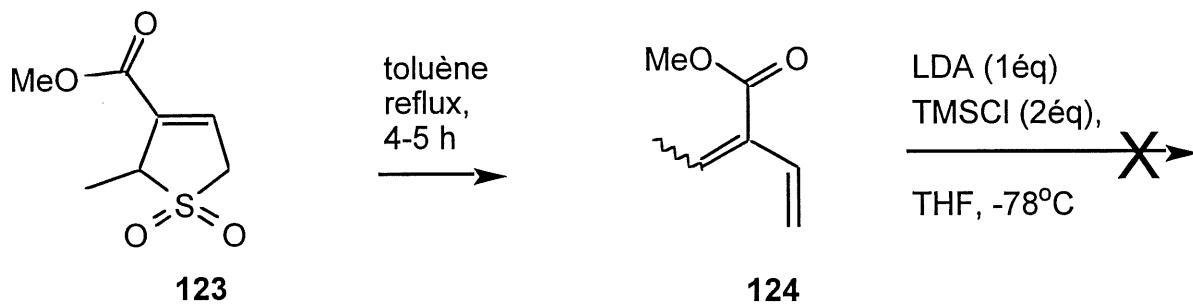
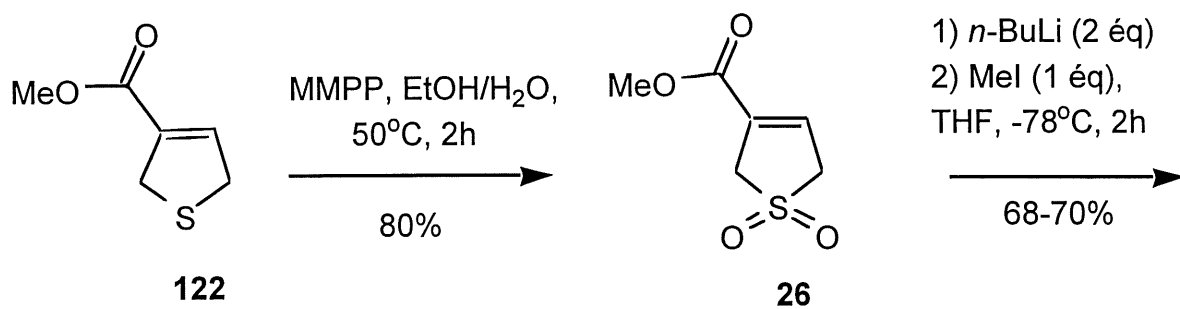
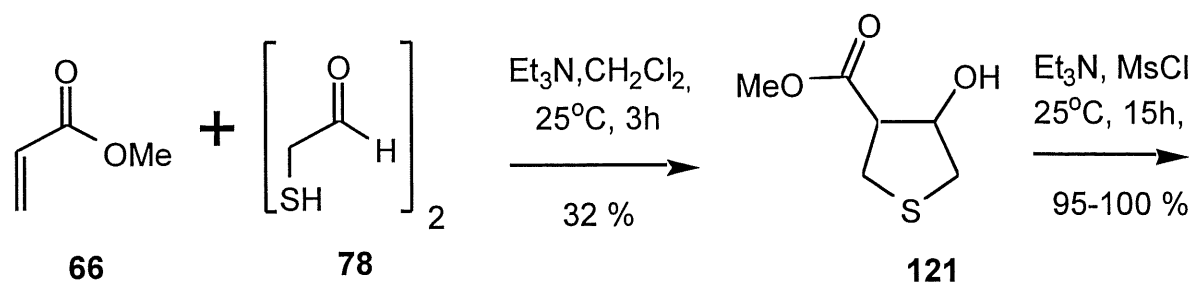


Schéma 28

Par la suite, il fallait faire l'éther d'énol silylé **125**. Or, l'éther **124** s'est avéré particulièrement instable: il polymérise lorsqu'on tente de le concentrer et il s'hydrolyse facilement (donc pas de traitement aqueux de la réaction, pas de purification par chromatographie-éclair ni de chromatographie sur couche mince pour suivre la réaction). Pour vérifier si nous avons formé le triène **125**, et pour travailler avec un produit stable, nous avons traité le composé brut avec l'acrylate de méthyle **66**, mais aucun composé de cycloaddition **126** n'a été obtenu. L'acrylate de méthyle était un diénophile de choix pour piéger le triène riche; éventuellement, nous aurions fait cette même réaction avec la naphtoquinone **53** comme diénophile. Vu l'insuccès du Diels-Alder, nous nous sommes interrogés sur la formation du triène **125**. Il est possible que l'ester **124** réagisse sur lui-même (réaction de Michael) lors de la déprotonation en présence du diisopropylamidure de lithium.

Pour fabriquer le même triène mais sans avoir à passer par un éther d'énol, nous avons tenté de traiter l'ester **123** (schéma 29) dans les conditions usuelles pour le protéger sous forme de triméthylorthoester³⁴. L'extrusion du dioxyde de soufre suivie d'une déprotonation nous aurait fourni le même triène **125** (schéma 28, lire Me au lieu de TMS). Au lieu de ceci, un mélange de deux composés, que nous soupçonnons être des diastéréoisomères de **129**, a été obtenu (schéma 29). Ces produits s'expliqueraient par une attaque conjuguée du méthanolate de sodium sur le cation allylique intermédiaire **127**. Cependant, les résultats ne sont pas concluants, mais révèlent tout de même que cette voie ne fonctionne pas.

En faisant un survol de ce chapitre, on remarque que nous étions toujours à une étape près du triène attendu. Nous avons développé de bonnes méthodes qui seront utilisées par la suite, mais il faut contourner le problème majeur de ce type de triène: volatilité, polymérisation et hydrolyse. Pour ce faire, nous augmenterons la taille du triène, en ajoutant un substituant alkoxy, et tenterons de l'obtenir déjà dans sa conformation réactive avant de passer à la cycloaddition de Diels-Alder.

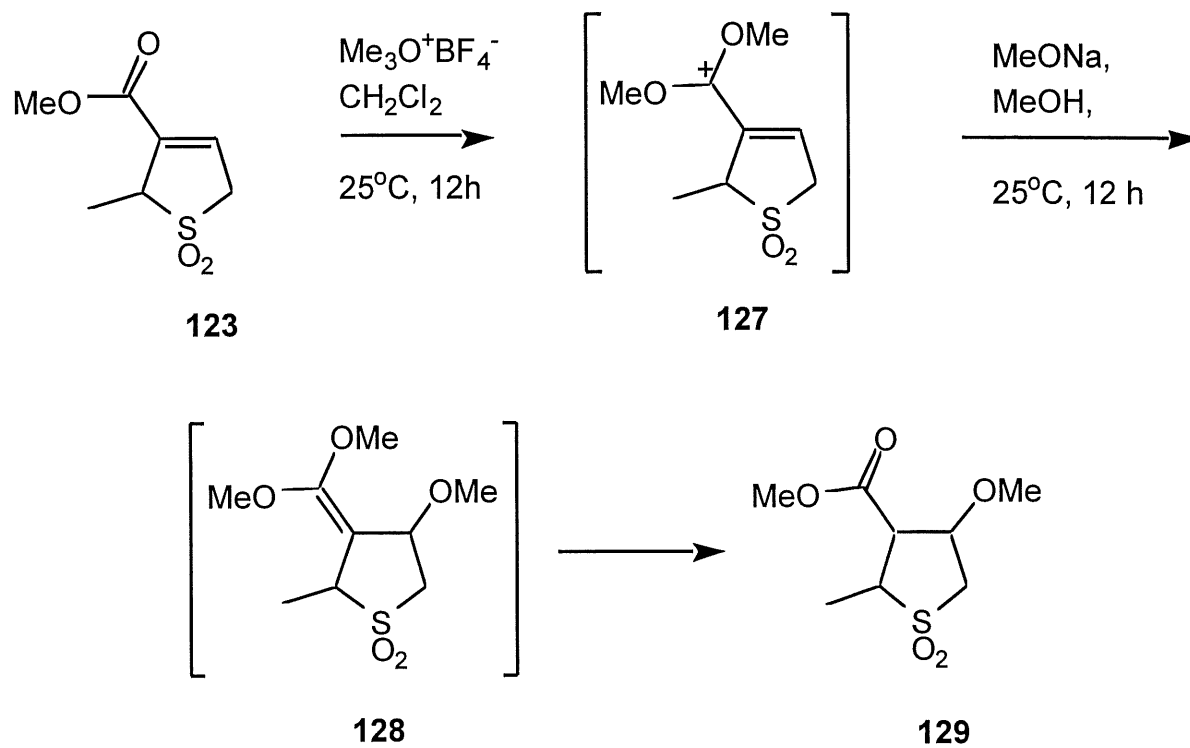
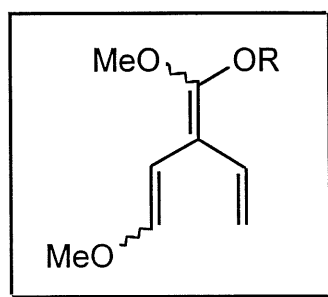


Schéma 29

CHAPITRE 5

SYNTHÈSE DE TRIÈNES DE TYPE 1-ALKOXY-3-[BIS(ALKOXY)MÉTHYLÈNE] PENTA-1,4-DIÈNE



5.1 RÉTROSYNTHÈSE

Afin de fabriquer ce nouveau type de triène, comportant un état d'oxydation plus élevé, nous avons encore une fois deux routes possibles. L'une utilisant la chimie des sulfolènes discutée dans le chapitre précédent, et l'autre, nous fournissant un triène déjà dans une conformation cisoïde réactive à l'aide des furanes. Le schéma 30 suivant présente ces voies.

Le tris(alkoxy)triène **130**, et son analogue sous forme cyclique **133**, peut provenir, selon la voie dite "du sulfolène", de l'intermédiaire **131** par extrusion de dioxyde de soufre sur le sulfolène **132**. Aussi, le furane **133**, quant à lui, serait obtenu par énolisation du buténolide **134**. Ce dernier serait dérivé de la γ -butyrolactone **135**.

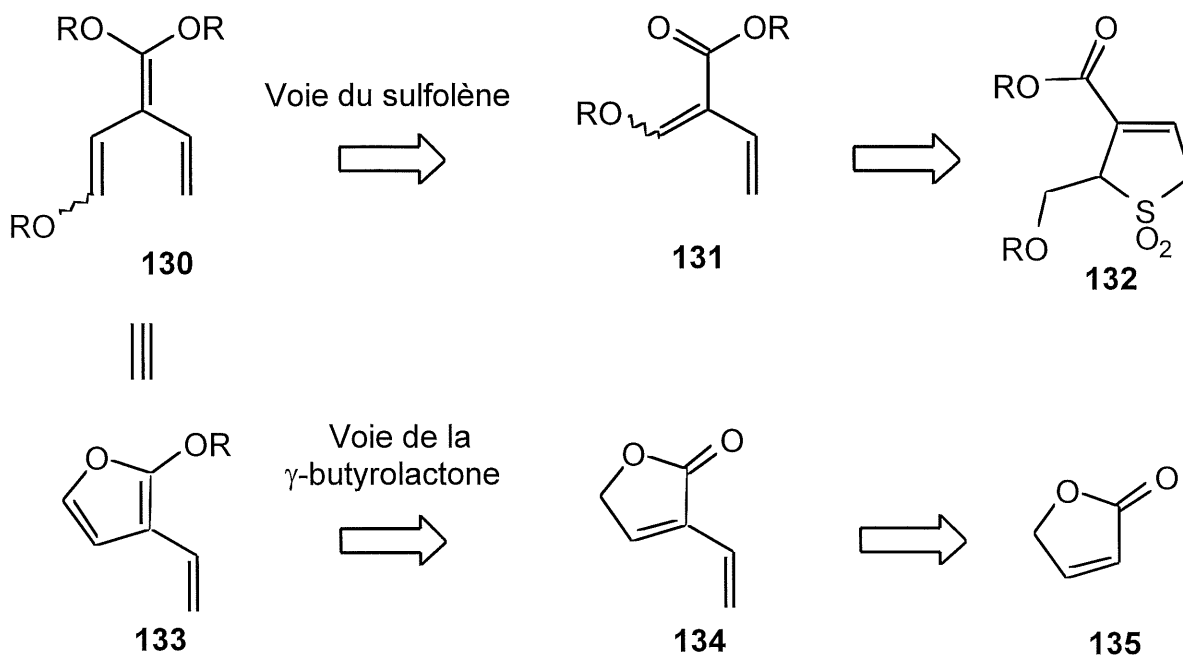


Schéma 30

5.2 VOIE DU SULFOLÈNE

Nous avons débuté avec le sulfolène **26** dont la synthèse a été présentée précédemment (schéma 28, chapitre 4). Après avoir fait l'alkylation du dianion de **26** (à l'aide de *n*-butyllithium) sur le chlorométhoxyméthane (schéma 31) dans un rendement moyen (50%), nous avons effectué la réaction rétrochélétropique. Ici aussi, l'extrusion du dioxyde de soufre s'est faite à reflux dans le toluène. Nous étions encore en présence d'un produit volatil **137**, mais qui pouvait être manipulé plus facilement que le diène (**136**, $\text{CH}_2\text{OMe} = \text{CH}_3$) vu au chapitre 4. Lorsqu'est venu le moment de faire l'éther d'énol, aucun bon produit **138** n'a été isolé. La fabrication de plusieurs éthers d'énol silylés **138** différents a été tentée, mais en vain. Dans un des essais, nous avons même obtenu un produit de dimérisation. Le résumé des conditions essayées est présenté au tableau 5.

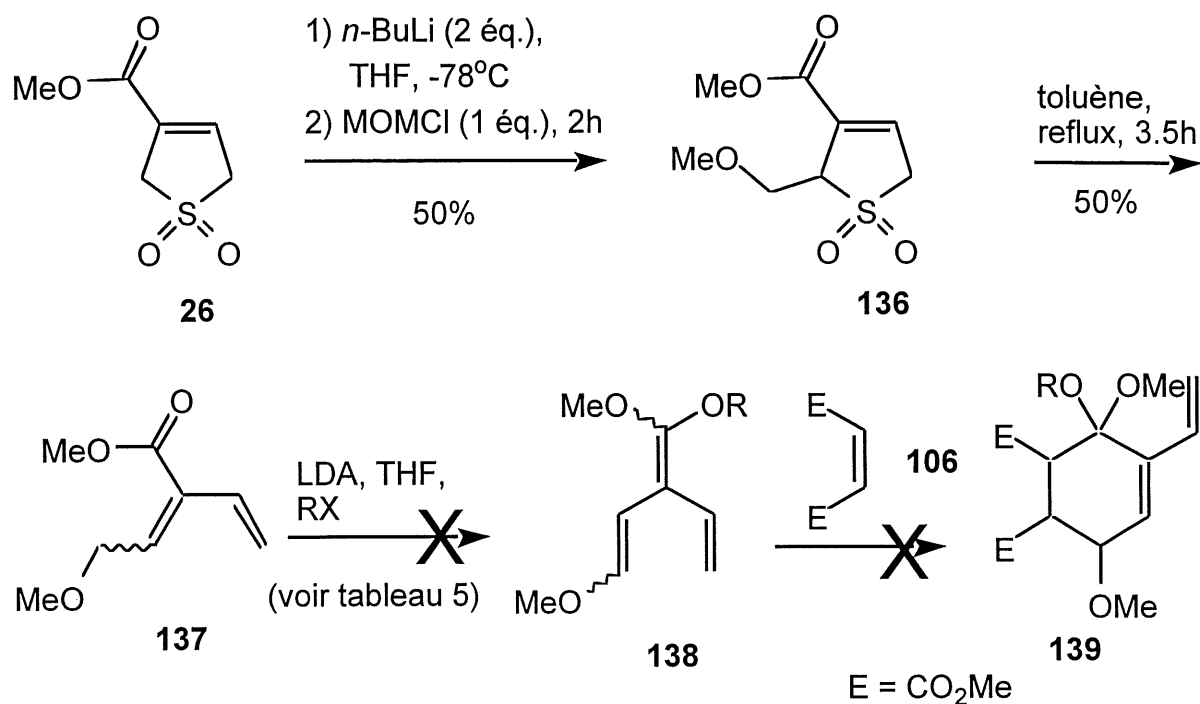


Schéma 31

Tableau 5. Essais de formation de l'éther d'énol silylé **138**^a et du Diels-Alder subséquent avec le diméthylmaléate **106**.

Entrée	Électrophile (RX)	Traitement de la réaction	Résultat
1	TMSCl	précipitation des sels dans l'hexane, filtration, concentration	aucun 138 (R= TMS) formé
2	TMSCl	concentration à sec, puis Diels-Alder avec le diméthylmaléate	aucun 138 (R= TMS) formé
3	TBDMSCl	précipitation des sels dans l'hexane, filtration, concentration	aucun 138 (R= TBDMS) formé
4	TIPSOTf	précipitation des sels dans l'hexane, filtration, concentration	aucun 138 (R= TIPS) formé ^b

^a Le protocole typique est : LDA, THF, 0°C , 30 min, puis -78°C à 25°C .

^b Le produit majoritaire est un dimère (d'après spectrométrie de masse).

L'entrée 1 (tableau 5) était essentiellement une reprise des conditions de M. Couturier et P. Brassard²³. Ces derniers fabriquaient des éthers d'énol silylés de type **140** et **141** (figure 5).

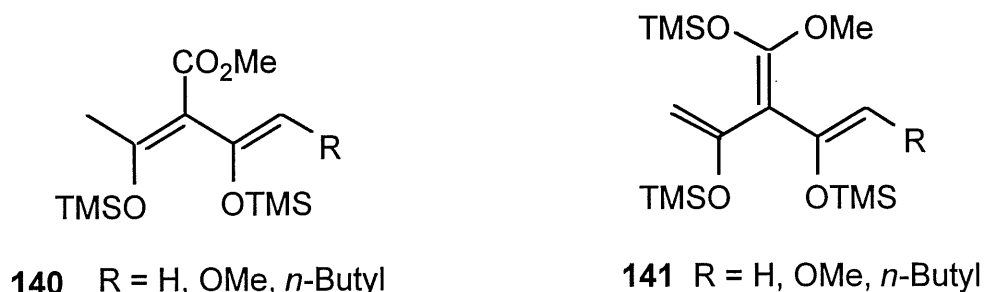


Figure 5 Éther d'énol silylé de M. Couturier et P. Brassard²³.

Cependant, aucun éther d'énol **138** n'a été obtenu dans notre cas. Nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'hydrolyse de l'éther d'énol lors du traitement (tout de même non-aqueux) qui consistait en une série de précipitations des sels dans l'hexane, filtrations et concentrations. Nous avons alors simplifié le traitement (concentrer à sec seulement) et utilisé immédiatement le brut de la réaction pour une cycloaddition de Diels-Alder avec le diméthylmaléate (entrée 2), mais encore sans succès. Nous avons donc opté pour des éthers d'énol silylés plus "solides" avec un *t*-butyldiméthylsilyle (entrée 3) ou un triisopropylsilyle (entrée 4) au lieu du triméthylsilyle initial. Ces essais se sont encore avérés infructueux. Dans le cas de l'entrée 4 (avec le trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle), un produit majoritaire de dimérisation a même été obtenu (confirmé par spectrométrie de masse, mais de structure non-déterminée).

Suite à ces tentatives sans succès pour former le tris(alkoxy)triène désiré, nous nous sommes alors tournés vers la voie alternative, soit celle de la γ -butyrolactone.

5.3 VOIE DE LA γ -BUTYROLACTONE

Pour fabriquer le triène cyclique de type furane **133** (schéma 32), nous avons débuté avec la bromobutyrolactone **142** commerciale dont le brome a été transformée par le phénylthiolate de sodium en thioéther **143** correspondant à 85%. Les chloration-élimination subséquentes ont fourni la thiophénylfuranone **145** dans un excellent rendement (93%) pour les deux étapes. Une transformation radicalaire du thioéther **145** en stannane vinylique a été par la suite effectuée pour donner **146** à 82 % (ces transformations sont connues dans la littérature³⁶⁻³⁷).

Nous voulions, à ce point, passer par un couplage de Stille, à l'aide de palladium, entre le bromure de vinyle et le stannane vinylique **146** pour ainsi obtenir le diène **134**, qui serait ensuite transformé en triène **133**. Le bromure de vinyle étant gazeux, un problème pratique survenait, d'autant plus que nous devions chauffer le milieu réactionnel pour que la réaction se fasse. Il était alors plus facile de changer les fonctionnalités avant de faire le couplage. C'est ce que nous avons fait en transformant le stannane **146** en iodure vinylique **147** à 73% de rendement. Cependant, le couplage au palladium de **147** avec le tributylvinylétain n'a pas fonctionné³⁷. Les réactions de couplages au palladium étant peu rationalisées, une étude avec différents solvants, différentes températures et différents catalyseurs s'imposait, mais nous avons jugé inutile d'investir davantage. La voie de couplage reste encore possible mais avec beaucoup de travail à faire.

En utilisant le composé **147**, nous avons la possibilité de faire l'éther d'énol **148** (schéma 33) d'abord, puis de tenter une réaction d'alkylation sur l'acétaldéhyde après avoir fabriqué le lithien correspondant. Par la suite, par simple déshydratation de l'alcool **149**, nous aurions obtenu notre triène. Malheureusement, la formation de l'éther d'énol silylé **148** n'a pas fonctionné.

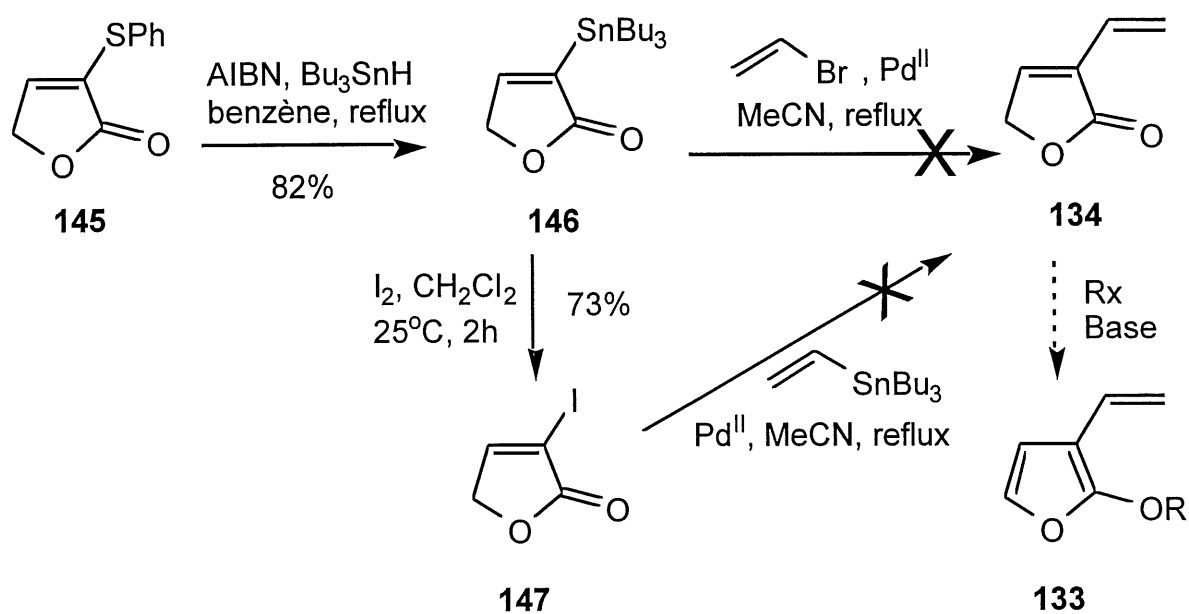
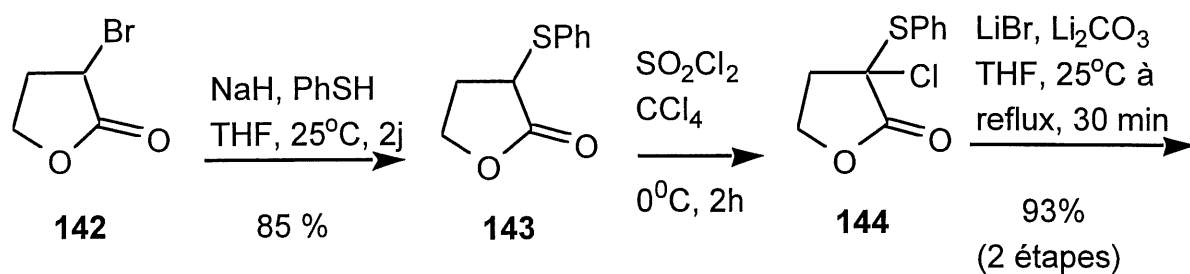


Schéma 32

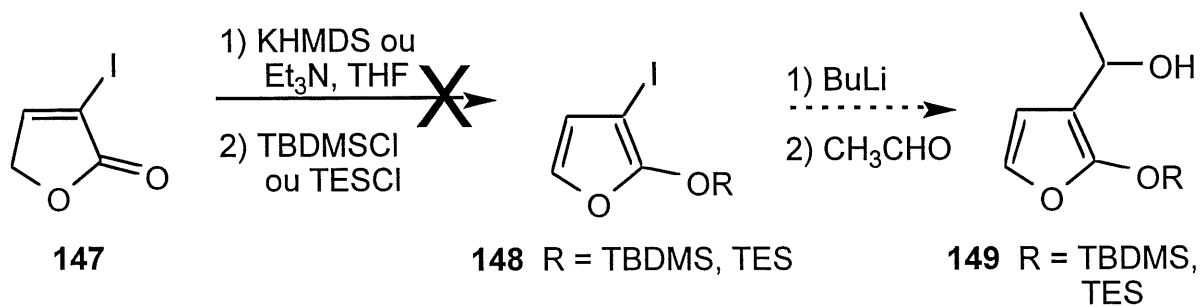
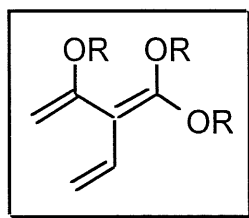


Schéma 33

En résumé, les tris(alkoxy)triènes de type **130** (schéma 30, rétrosynthèse) ont souvent tendance à soit s'hydrolyser, soit polymériser. Pour avoir le même état d'oxydation au niveau du triène, nous nous sommes aussi attaqué à la synthèse de triènes du type 2-alkoxy-3-[bis(alkoxy)méthylène]penta-1,4-diène présentée au chapitre suivant.

CHAPITRE 6

SYNTHÈSE DE TRIÈNES DE TYPE 2-ALKOXY-3-[BIS(ALKOXY) MÉTHYLÈNE] PENTA-1,4-DIÈNE ET ESSAIS DE DIELS-ALDER



6.1 RÉTROSYNTHÈSE

Pour cet autre type de triène comportant trois fonctions alkoxy activant la molécule en vue d'une cycloaddition, plusieurs routes synthétiques étaient envisageables. La première dont nous discuterons est celle des éthers d'énol silylés et des phosphates d'énol (schéma 34). Selon cette voie, le triène **150** proviendrait de l'ester **151**, lui-même étant l'éther d'énol silylé ou le phosphate d'énol d'un α -éthylidène- β -cétoester de type **152**. Ce dernier serait obtenu par réaction de Knoevenagel sur un simple β -cétoester **153**.

La deuxième voie explorée est celle des 2,2-diméthyl-1,3-dioxane **154**. Ceux-ci seraient formés à partir d'une énone **155** par oléfination. Cet intermédiaire **155** proviendrait, quant à lui, d'une protection du β -diester- α,β' -insaturé **156** sous forme d'éther d'énol. Finalement, **156** pourrait être fabriqué par réaction de Knoevenagel sur l'acide de Meldrum **29**³⁸.

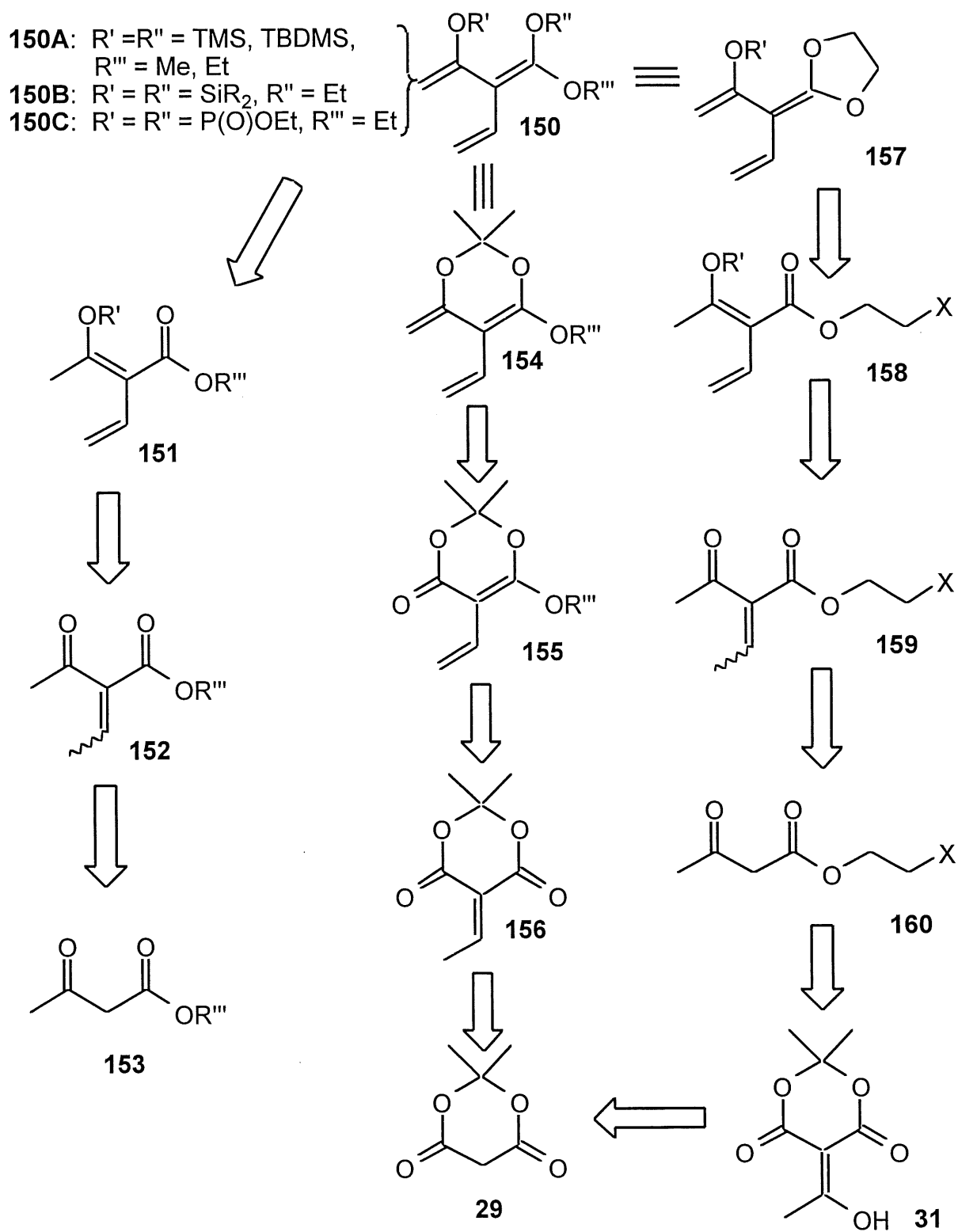


Schéma 34

Enfin, pour ce qui est de la troisième et dernière voie discutée, soit celle du dioxolane de cétène **157**, elle se terminerait par la cyclisation en milieu basique du composé **158**. Ce dernier proviendrait d'une protection sous forme d'éther d'énol du composé α -éthylidène- β -cétoester **159**, fabriqué lui-même par Knoevenagel sur le β -cétoester **160**. Les composés de type **160**, comportant un groupement partant X sur la fonction ester, sont pour leur part obtenus relativement facilement des dérivés de l'acide de Meldrum acétylés **31** par transestérification-décarboxylation. Le composé **31**, quant à lui, proviendrait d'une acylation de l'acide de Meldrum **29**.

6.2 VOIE DES ÉTHERS D'ÉNOL SILYLÉS ET DES PHOSPHATES D'ÉNOL

6.2.1 DIÉTHERS D'ÉNOL SILYLÉS ACYCLIQUES

Nous avons d'abord débuté par la voie qui nous semblait la plus simple, soit de former des éthers d'énol silylés sur un β -cétoester- α,β' -insaturé. Nous avons commencé avec le 2-éthylacétoacétate d'éthyle (**161**) (schéma 35) commercial sur lequel nous avons introduit une fonction thiophényle à l'aide du benzèthiosulfonate de phényle³⁹ pour former le composé **162** (schéma 35). Ce dernier a ensuite été oxydé au sulfoxyde **163** à l'aide de l'acide *m*-chloroperbenzoïque, puis le sulfoxyde éliminé immédiatement par chauffage pour nous donner le α -éthylidène- β -cétoester **164** à 51% de rendement. Le même composé **164** (lire Me au lieu de Et) peut-être obtenu par oléfination de Knoevenagel sur le β -cétoester méthyllique²³. Cependant nous avons obtenu de meilleurs résultats par la synthèse ici présentée. Nous étions alors prêts à fabriquer les éthers d'énols silylés.

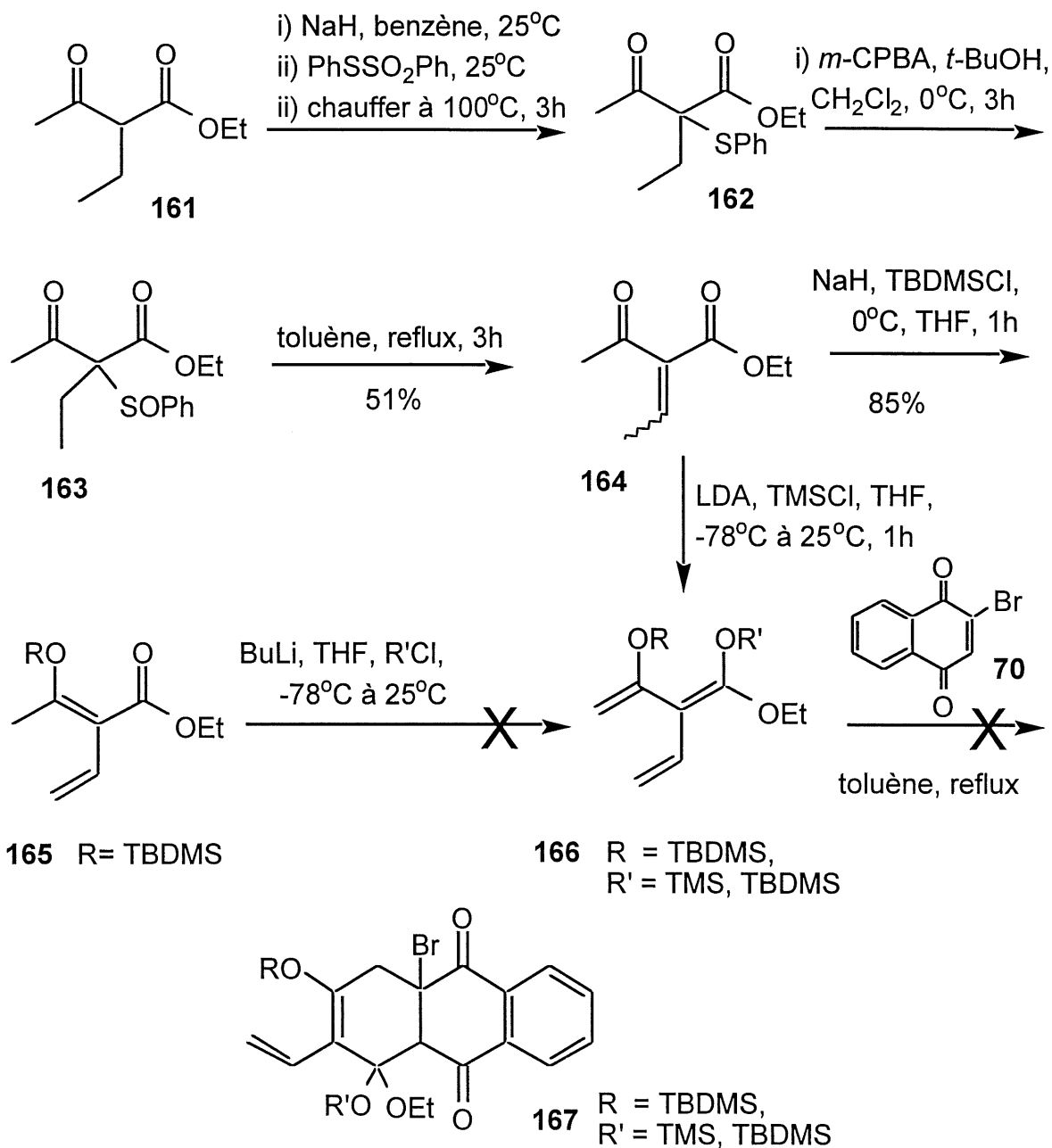


Schéma 35

Nous avons d'abord voulu faire les éthers d'énols silylés en deux temps²². Nous avons traité le composé **164** en présence d'une base (NaH) et d'un électrophile

(TBDMSCl) pour former le monoéther d'énol silylé **165** à 85% de rendement. Or, pour la formation subséquente du diéther d'énol silylé **166** à partir de **165**, nous n'avons eu aucun succès, que ce soit avec $R' = \text{TMS}$ ou TBDMS. Nous sommes donc repartis de **164** pour former le diéther d'énol silylé **167** d'un coup en nous inspirant des travaux de Brassard²³. Nous avons obtenu le composé **166**, très sensible à l'humidité, mais le gros problème était de nous débarrasser des sels produits dans la réaction.

Ces sels sont enlevés efficacement lorsqu'on travaille à grande échelle d'après la littérature²³ par cycles de précipitation dans l'hexane-filtration-concentration, mais ici, la méthode s'est avérée plus ou moins adéquate (il reste toujours des sels). Nous avons tout de même tenté une cycloaddition de Diels-Alder avec la naphtoquinone bromée **70**, mais en vain (aucun cycloadduit **167** n'a été obtenu). Pour obtenir des triènes plus réactifs, soit déjà bloqués en conformation réactive, nous avons aussi essayé les éthers d'énol silylés cycliques.

6.2.2 DIÉTHERS D'ÉNOL SILYLÉS CYCLIQUES

Nous avons débuté avec le β -cétoester- α - β -insaturé **164** (schéma 36) que nous avons traité en milieu basique et en présence d'un électrophile de type R_2SiX_2 (où $R = \text{phényle}$, méthyle, isopropyle, butyle et $X = \text{chlorure}$, trifluorométhanesulfonate). Les résultats obtenus pour les différents essais sont présentés au tableau 6 suivant. Les entrées 1,3 et 5 du tableau 6 dénotent une présence du composé **169** désirée en solution, mais toutes les tentatives d'isolement de ce dernier ont échoués. Suite à ces insuccès, nous avons voulu fabriquer un triène semblable, mais plus résistant à l'hydrolyse, soit un triène comportant un phosphate de diénol cyclique.

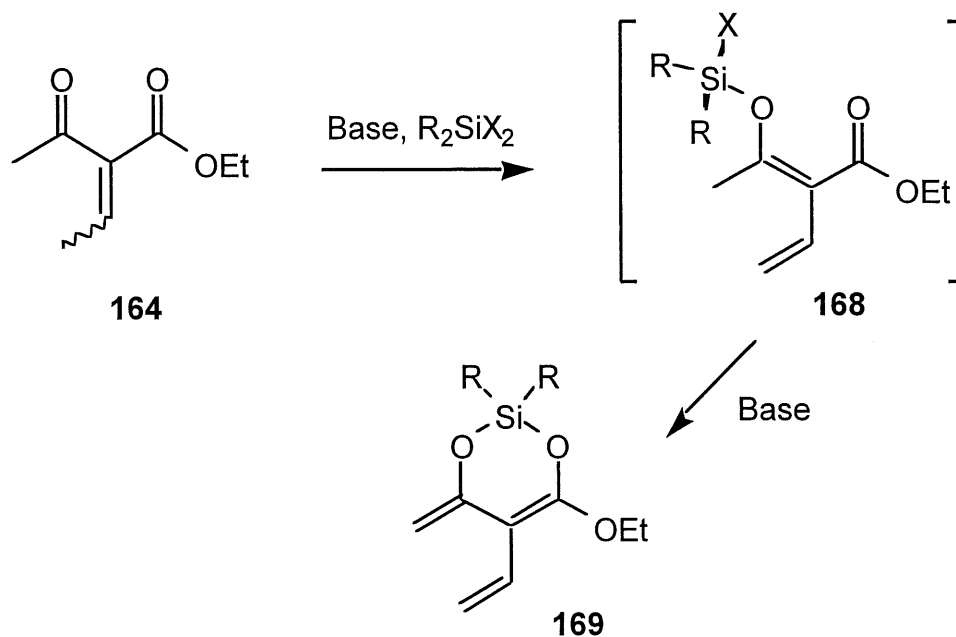


Schéma 36

Tableau 6. Essais de formation du diéther d'énol silylé **169** à partir du 2-(éthylidène)acétoacétate d'éthyl **164**.

Entrée	Base	Électrophile (R_2SiX_2)	Résultat
1	Et_3N^a	Ph_2SiCl_2	semble être 168 ^c
2	Et_3N^a	Me_2SiCl_2	--- ^d
3	Et_3N^a	Bu_2SiCl_2	semble être 168 ^c
4	LDA^b	Me_2SiCl_2	--- ^d
5	Et_3N	$iPr_2Si(OTf)_2$	aucune réaction

^a 5, Et_3N (3 éq), R_2SiX_2 (1.1 éq), $0^\circ C$.

^b i- LDA , R_2SiX_2 , THF, $-78^\circ C$, 30 min; ii- **164**, $-78^\circ C$, 1h, puis $25^\circ C$.

^c Produit détecté par RMN¹ H d'un aliquot, mais non-isolé.

^d Aucun produit formé.

6.2.3 PHOSPHATE DE DIÉNOL CYCLIQUE

Avant de s'attaquer directement à la synthèse du triène, nous avons pris un modèle simplifié pour tester la viabilité de notre idée. Nous avons donc commencé avec le β -cétoester éthylique **170** (schéma 37), traité en présence de diéthylchlorophosphate en milieu basique pour former le monophosphate d'énol **171** à 98 % de rendement⁴⁰. Ce dernier peut-être purifié par chromatographie-éclair et résiste au traitement aqueux de la réaction.

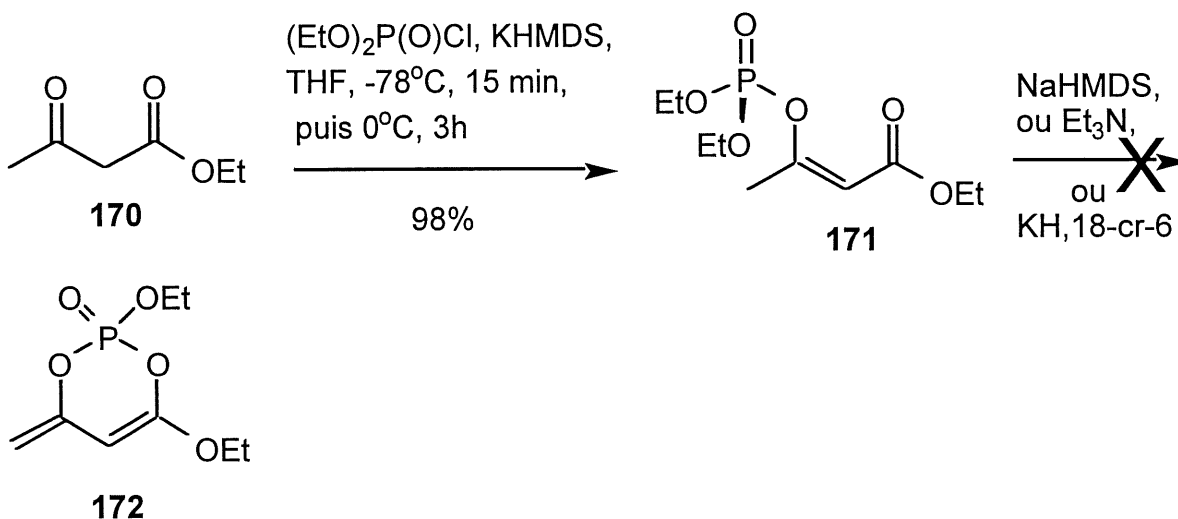


Schéma 37

Pour la cyclisation finale en **172**, différentes conditions basiques ont été essayées (soit hydrure de potassium en présence d'éther 18-couronne-6, soit triéthylamine, soit bis(triméthylsilyl)amidure de sodium) sans toutefois fournir le phosphate cyclique **172**.

Nous soupçonnions ici un problème au niveau de la déprotonation (protons suffisamment acide?). Nous avons donc essayé de fabriquer l'anion par transmétallation d'un chlorure **173** (schéma 38). Nous avons fabriqué le phosphate d'énol **174**, comme vu précédemment, sur le 4-chloroacétoacétate d'éthyle commercial **173** à 92 % de rendement. Lorsque nous avons soumis **174** en présence de lithium (0), de magnésium (0) ou de *n*-butyllithium en vue de faire la transmétallation suivie de la cyclisation, nous n'avons obtenu que du produit de départ ou de la dégradation. La voie utilisant les phosphates de diénol n'étant guère plus fructueuse, nous nous sommes tournés vers les alkyl-éther d'énols. Cependant, il pourrait être intéressant de reprendre la séquence avec le dichlorophosphate d'éthyle, qui devrait cycliser plus facilement.

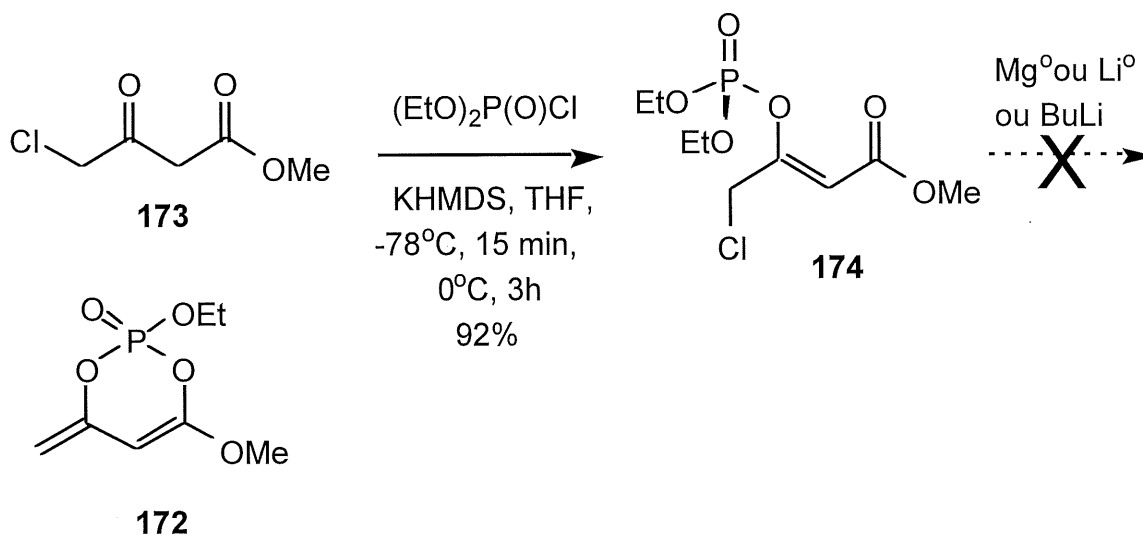


Schéma 38

6.3 VOIE DU 2,2-DIMÉTHYL-1,3-DIOXANE

Ce type de triène (**154**, schéma 39) pouvait être obtenu en relativement peu d'étapes à partir de l'acide de Meldrum **29**. La synthèse a débuté par la fabrication de cet

acide en partant de l'acide malonique **175** en présence d'acétone en catalyse acide. L'acide de Meldrum **29** formé à 70% a ensuite été alkylé à l'aide d'acétaldéhyde et de benzèthiol pour fournir **176** à 91 % de rendement, lequel a ensuite été transformé en éthylidène **156**^{38,41}. Notre but était ensuite de fabriquer l'éther d'énol **155** et d'oléfiner le carbonyle restant en alcène **154**. Cependant, la transformation de la cétone en éther d'énol **155** n'a pas fonctionné. Les conditions essayées sont présentées au tableau 7.

Tableau 7. Essais de protection de la cétone **156** en éther d'énol **155**.

Entrée	Électrophile (RX)	Base	Résultat
1	Me ₂ SO ₄	K ₂ CO ₃	156 disparu, aucune formation de 155
2	Me ₂ SO ₄	KHMDS	156 disparu, aucune formation de 155
3	Me ₂ SO ₄	LDA	156 disparu, aucune formation de 155
4	TBDMSCI	Et ₃ N	156 disparu, aucune formation de 155
5	TESCI	Et ₃ N	156 disparu, aucune formation de 155
6	MeOTf	Et ₃ N	polymérisation

Pour voir d'où venait le problème, nous avons soumis l'acide de Meldrum **29** dans des conditions de protection en éther d'énol **177** (K₂CO₃, Me₂SO₄). L'acide de Meldrum s'est décomposé, indiquant qu'il ne résiste pas aux conditions basiques. Pour vérifier ce point, **29** a été traité en conditions basiques (K₂CO₃) et s'est dégradé en produits non identifiables. Cette méthode pour fabriquer les triènes comportant un 1,3-dioxane a été abandonnée.

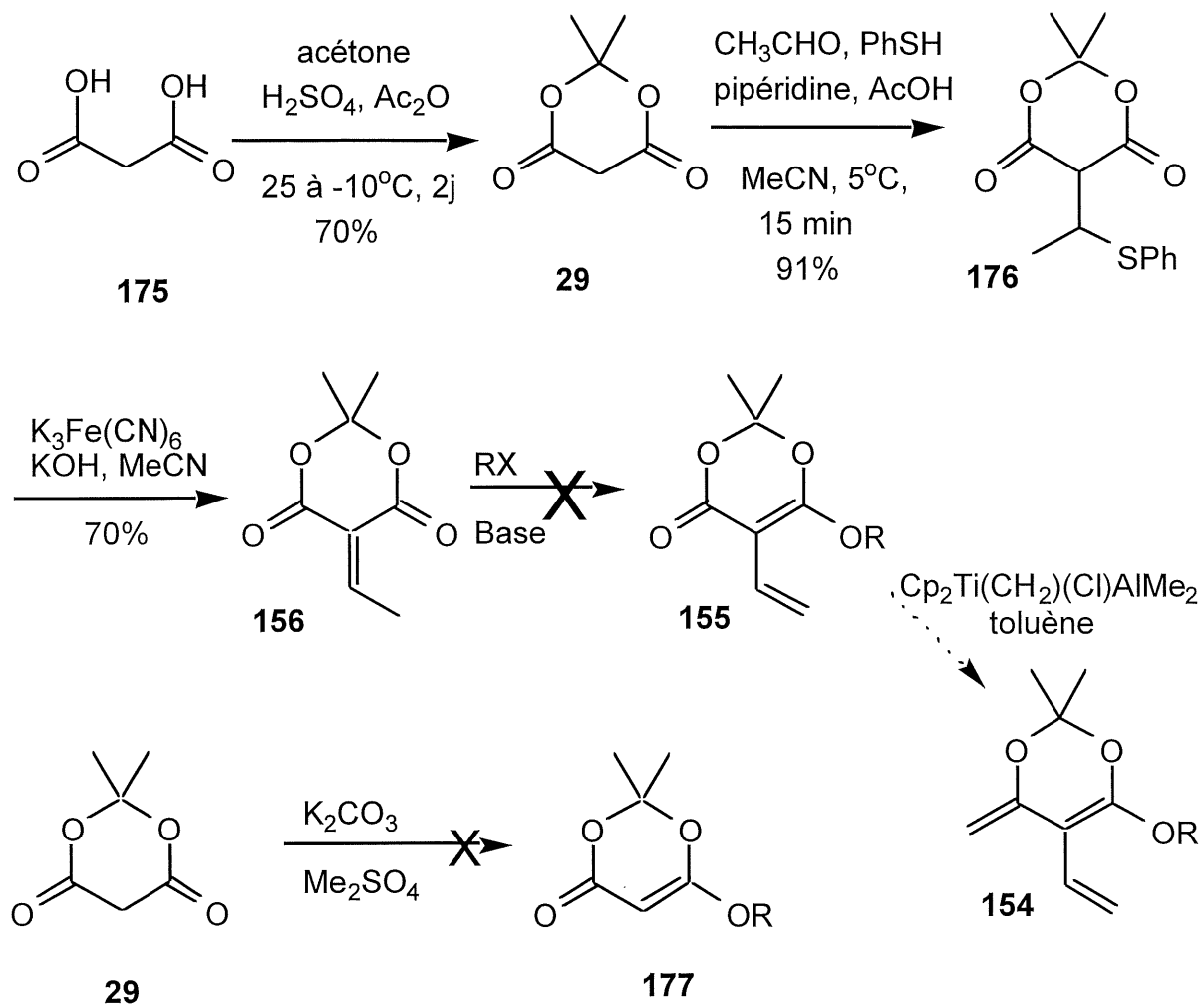


Schéma 39

6.4 VOIE DU DIOXOLANE DE CÉTÈNE

La dernière voie tentée pour fabriquer les triènes de type 2-alkoxy-3-[bis(alkoxy)-méthylène]penta-1,4-diène **150** consistait à modifier une séquence connue de la littérature^{21,22,43} menant à des composés de type **34** (schéma 40). Nous avons débuté avec l'acide de Meldrum **29** qui, lorsque traité en condition d'acylation^{38,42}, a

fourni **31** à 88% de rendement. Le composé **31** a ensuite été transestérifié à l'aide du 2-chloroéthanol, puis décarboxylé *in situ* pour donner le β -cétoester **32**. Ce dernier a subi une alkylation de Knoevenagel dans un rendement plutôt faible (25%) mais comparable à ceux de la littérature²³ (33%) avec des composés semblables ($\text{CH}_2\text{Cl} = \text{H}$). Le β -cétoester- α - β' -insaturé **35** a ensuite été protégé en éther d'énol silylé **178**, puis cyclisé avec succès en milieu basique pour fournir le dioxolane **36**. Étant donné que le composé **178** s'hydrolysait facilement, nous avons dû effectuer la cyclisation finale sur le produit brut **178**. Le composé **36** formé était aussi instable et devait être utilisé brut **36** dans la cyclisation de Diels Alder suivante.

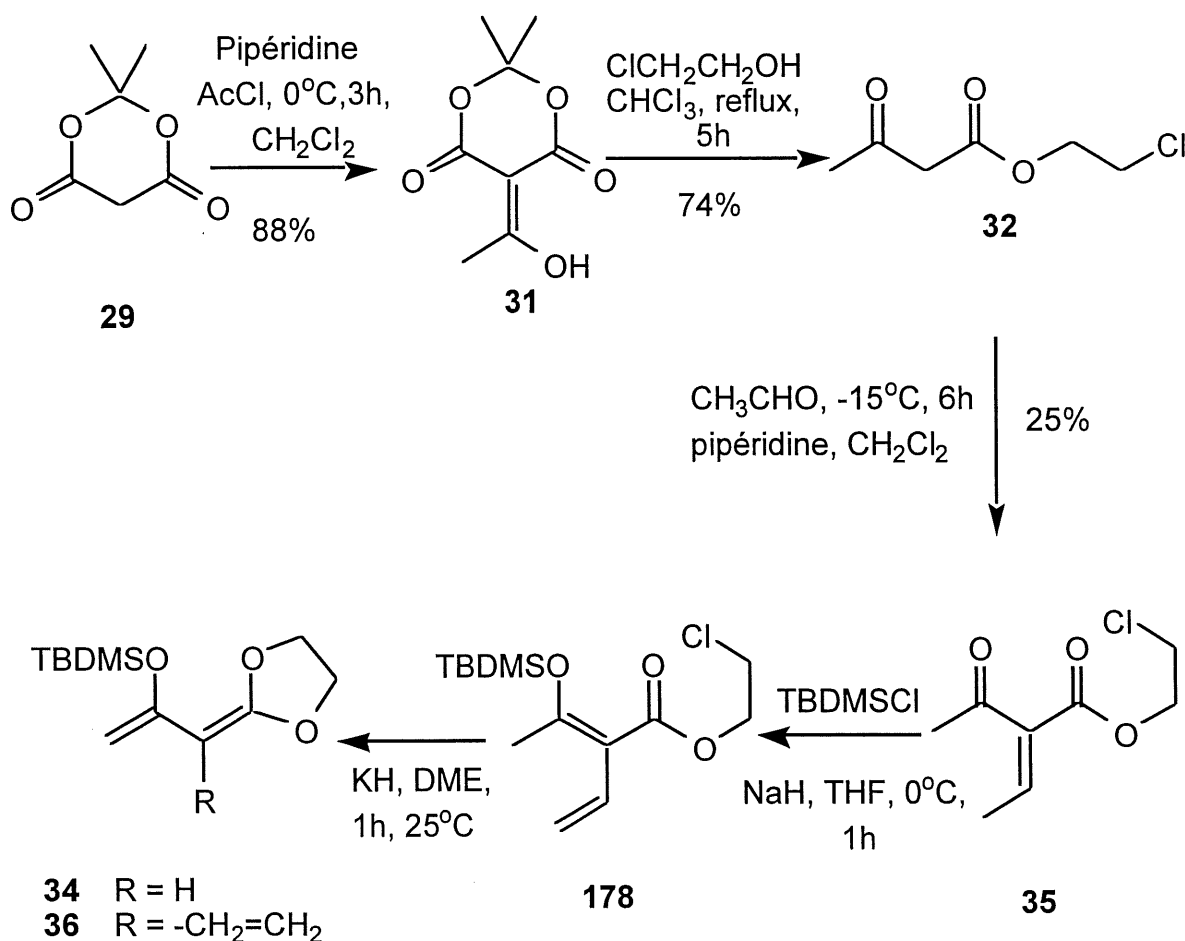


Schéma 40

6.5 ESSAIS DE DIELS-ALDER

Ayant obtenu un triène désiré **36**, nous l'avons immédiatement traité en condition de Diels-Alder (schéma 41) avec le diénophile **93** (schéma 21, chapitre 2). Le résumé des essais est présenté au tableau suivant.

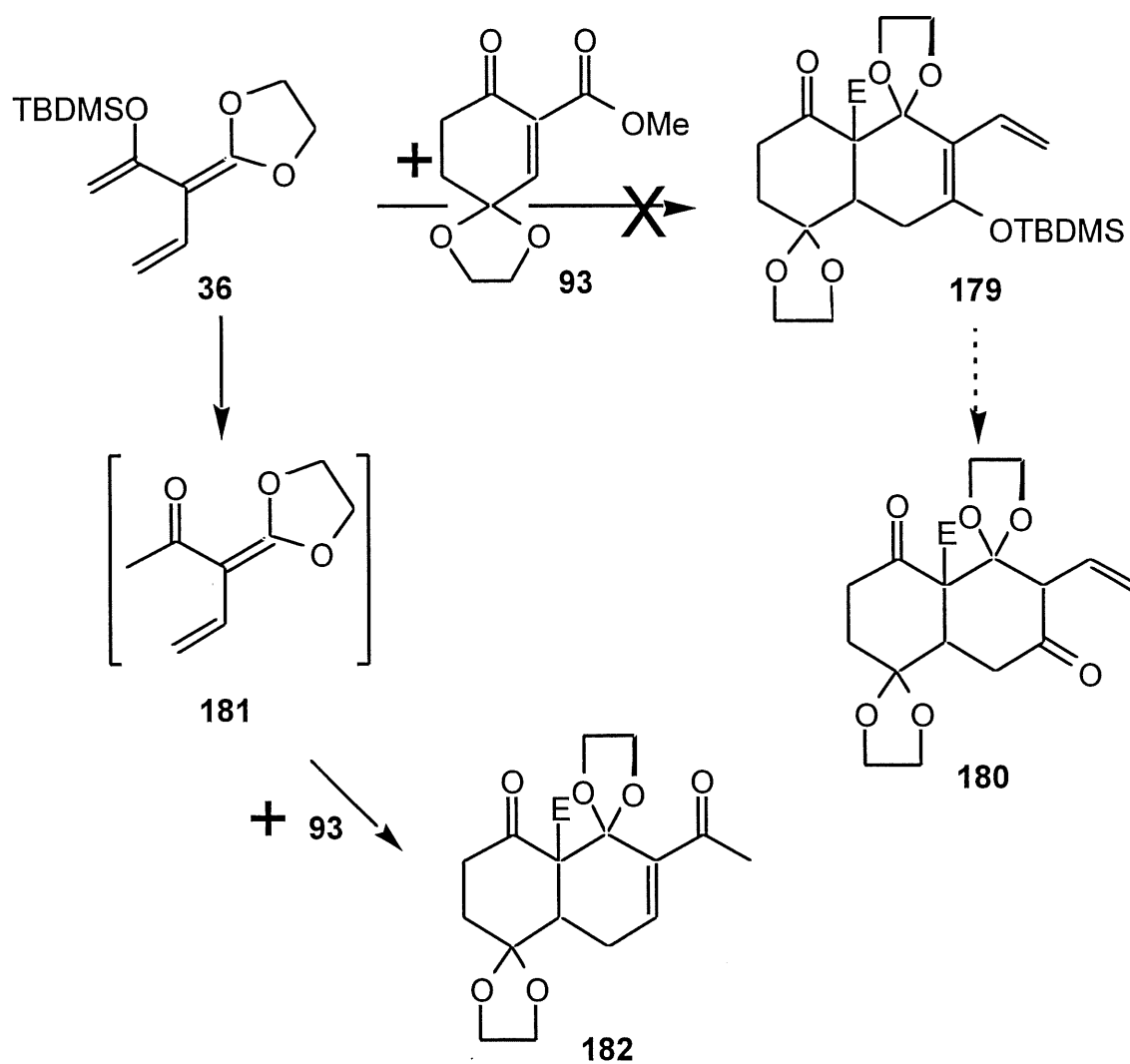


Schéma 41

Tableau 8. Essais de Diels-Alder entre **36** et **93**.

Entrée	Type de condition	Solvant	Température (°C)	Résultat (rendement)
1	thermique	Benzène	25	aucune réaction
2	thermique	Benzène	50	aucune réaction
3	thermique	Benzène	80	peu de formation de 182 ^b
4	thermique	Acétate d'éthyle	25	aucune réaction
5	catalyse acide ^a	Acétate d'éthyle	25	182 (20 %) ^c

^a Le catalyseur est la silice (SiO₂).

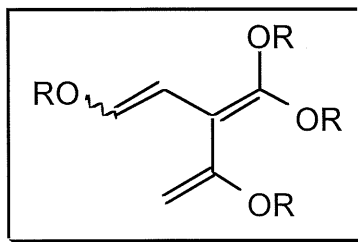
^b D'après RMN ¹H du produit brut, après 2 jours à 80°C.

^c Rendement pour 3 étapes (56% par étape) depuis **35**.

Nous remarquons qu'au-dessous de 80°C, aucun Diels-Alder thermique ne se produit (entrée 1,2 et 3 du tableau 8). Même à 80°C la réaction est lente. Cependant, en tentant d'hydrolyser le produit de Diels-Alder brut (soi-disant **179**) obtenu dans le but de former un produit plus stable et caractérisable **180** (schéma 41), nous nous sommes rendus compte que le produit isolé n'était pas le cycloadduit **180** attendu, mais plutôt le composé **182**. Ce dernier provient du Diels-Alder de **93** sur le triène hydrolysé **181**. Pour vérifier ceci, nous avons traité le triène **36** et le diénophile **93** dans l'acétate d'éthyle à 25°C sans qu'il n'y ait de réaction (entrée 4). Puis, nous avons ajouté de la silice, ce qui a catalysé l'hydrolyse de **36** en **181** et nous avons alors obtenu 20 % du cycloadduit **182** (entrée 5). Ces résultats démontrent clairement que l'hydrolyse se passe bel et bien avant le Diels-Alder (sinon, nous aurions obtenu **180**). Il pourrait être intéressant de vérifier si la réaction de Diels-Alder elle-même est catalysée par la silice, et à quelle température **181** et **93** peuvent réagir (sans catalyseur). Toutefois, nous avons enfin en main une manière efficace de fabriquer un triène en vue des Diels-Alder transmissibles.

CHAPITRE 7

SYNTHÈSE D'UN TRIÈNE DE TYPE 1,4-BIS(ALKOXY)-3[BIS(ALKOXY)MÉTHYLÈNE]- PENTA-1,4-DIÈNE



7.1 RÉTROSYNTHÈSE

Le dernier type de triène abordé est le plus substitué et le plus activé de tous. De plus, la synthèse que nous avons développée pour le fabriquer vise à obtenir le triène dans une conformation cisoïde réactive fixe. Nous pouvons alors penser à un équivalent du triène **183**, soit le furane **184** (schéma 42). Ce dernier pourrait provenir d'une déprotection sous forme d'éther d'énol des fonctions carbonyles du buténolide **185**. Le rétron **185**, quant à lui serait obtenu par oxydation du composé **186** formé par acylation de la γ -butyrolactone **187**. Le rétron **185** pourrait aussi provenir d'un aldol de la furanone **135** sur l'acétaldéhyde, suivi d'une oxydation.

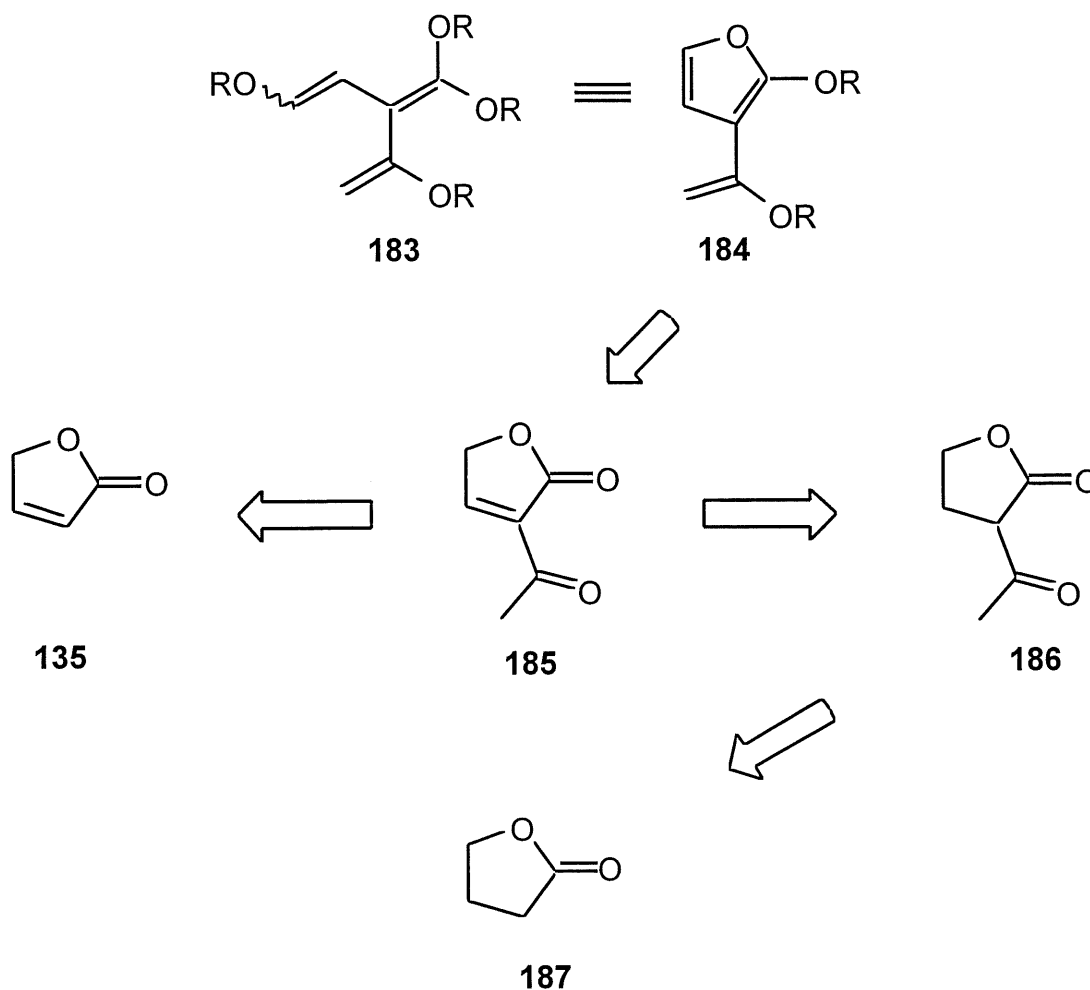


Schéma 42

7.2 SYNTHÈSE DU TRIÈNE

Nous avons donc débuté avec la réaction d'aldol de la furanone **135** sur l'acétaldéhyde (schéma 43). Pour ce faire, nous avons utilisé le dibutyltriflate de bore, une amine et l'acétaldéhyde en milieu basique, en changeant les conditions de réaction⁴³. Nous avons aussi essayé avec le diisopropylamidure de lithium pour faire l'énolate de la furanone **135**, mais sans succès (peu importe la méthode).

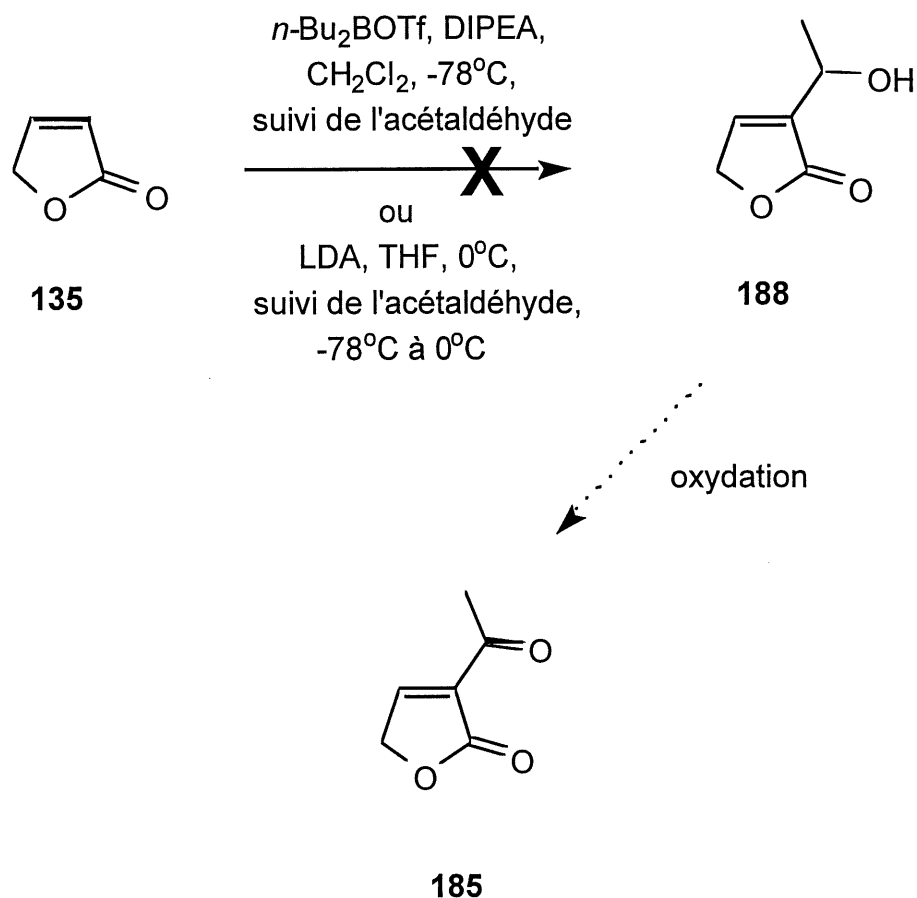


Schéma 43

Nous avons donc pris la route alternative, soit en partant de la γ -butyrolactone **187** (schéma 44) sur laquelle nous voulions entrer la fonction cétone désirée par aldol sur l'acétaldéhyde, suivi d'une oxydation⁴³. Cependant aucun composé **189** n'a été isolé, mais plutôt le produit d'élimination **190**. Or, l'aldol avec l'acétate de méthyle nous a fourni le composé **186** à 60% de rendement. Pour transformer ce β -cétoester **186** en buténolide **185**, nous avons tenté une sélénation pour former

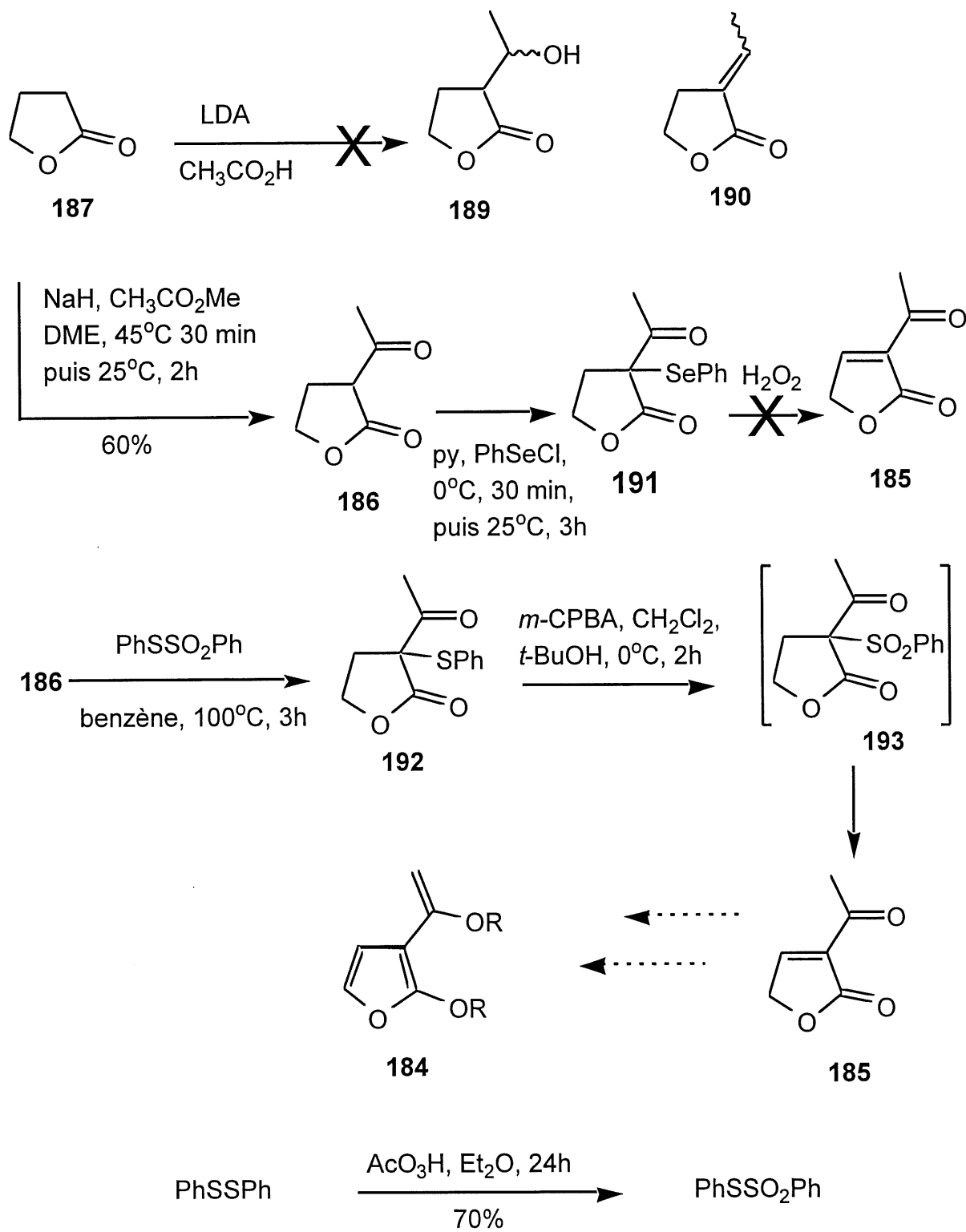


Schéma 44

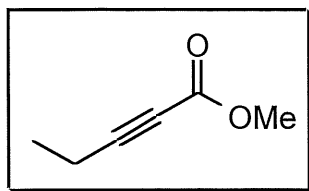
l'intermédiaire **191**, suivie d'une oxydation-élimination. Or, à l'étape d'oxydation, ou bien la réaction n'est pas complète pas (en présence de peroxyde d'hydrogène), ou bien on époxyde la double liaison de **185** formée après élimination.

Pour contourner ce problème, nous avons essayé une autre méthode pour obtenir le composé **185**, soit en entrant d'abord un phénylthioéther (à l'aide du benzèthiosulfonate de phényle⁴⁰) sur le composé **186**, suivi d'une oxydation-élimination. L'oxydation du thioéther **192** en sulfoxyde **193** est réalisée à l'aide de l'acide *m*-chloroperbenzoïque. Nous avons utilisé le produit **193** brut pour faire l'élimination et obtenir le composé **185** désiré. Cette étape n'a pas donné les résultats escomptés, mais il reste encore du travail à faire pour cette étape (étude de température entre autres).

Ici se termine donc la présentation de toutes les voies essayées pour former des triènes d'états d'oxydation différents en vue de l'élaboration du squelette d'anthracyclines par Diels-Alder transmissible. Nous allons maintenant passer au dernier chapitre, portant sur l'élaboration du diénophile (alcynique) en vue du deuxième Diels-Alder de la séquence (voir schéma 4, introduction).

CHAPITRE 8

SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE ALCYNIQUE

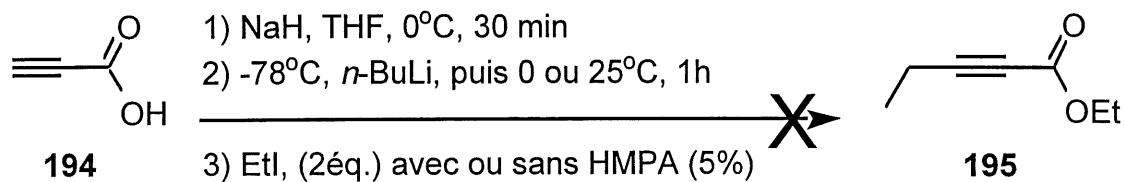


Si nous nous référons au schéma général de rétrosynthèse (schéma 4, introduction), nous aurons besoin d'un composé alcyne **23** pour former le dernier cycle des anthracyclines visées. Pour fabriquer cet alcyne, nous avons essayé plusieurs chemins synthétiques présentés au schéma 45.

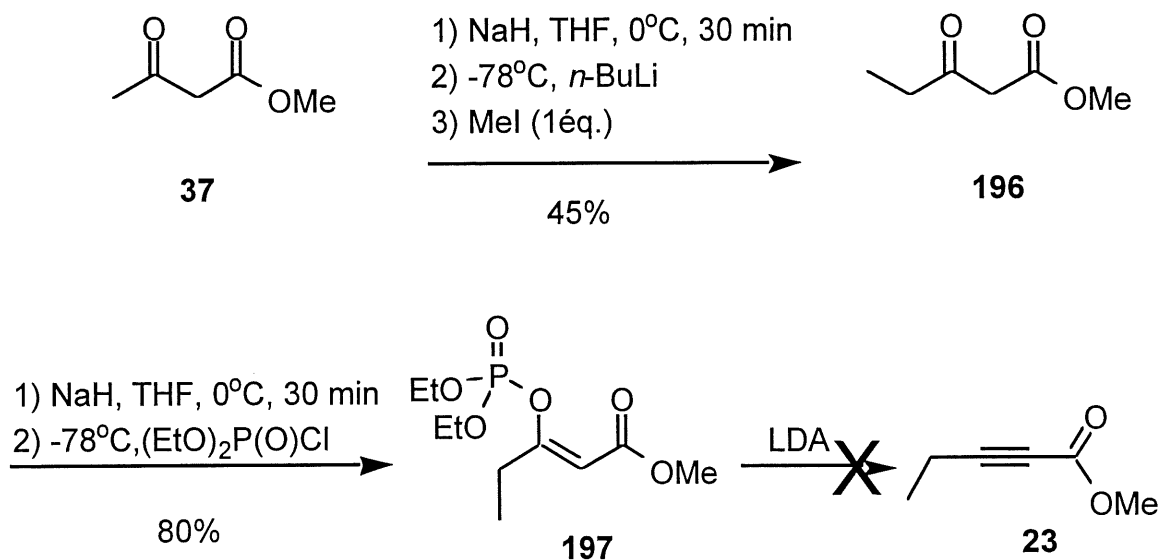
La voie A consistait à fabriquer le dianion de l'acide propargylique **194** et à le piéger avec l'iodoéthane pour conduire directement à l'alcyne **195**. Nous aurions eu ensuite à transestérifier l'ester éthylique **195** en ester méthylique **23** désiré. Cependant, **195** a été obtenu dans un très bas rendement, la majorité des produits semble être soluble dans l'eau, ce qui laisse croire que le carboxylate n'a pas estérifié. Il est à noter que le composé **195** est commercial, mais très dispendieux.

Pour ce qui est de la voie B, nous nous sommes inspiré des travaux de Fukumoto⁴⁰ dans lesquels il transforme un phosphate d'énol en alcyne (terminal) à l'aide de diisopropylamidure de lithium. Nous sommes donc partis de l'acétoacétate de méthyle (**37**) que nous avons homologué d'un carbone pour fournir **196** à 45 % de rendement. Le composé **196** a été transformé en phosphate d'énol **197** à 80%, mais ce dernier n'a pas pu être éliminé pour donner l'alcyne **23**.

Voie A



Voie B



Voie C

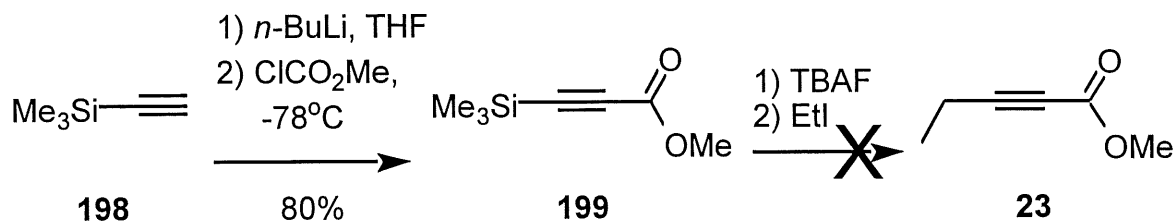


Schéma 45

Enfin, la voie C consistait à carbométhoxyler le triméthylsilylacétylène (**198**) en ester α,β -insaturé **199**, puis, à l'aide des ions fluorures, générer l'anion acétylure et piéger ce dernier avec l'iodoéthane pour fournir le composé **23** désiré. Cependant, cette dernière étape n'a pas fonctionné non plus.

Des trois voies présentées, la voie A semble la plus prometteuse. Il s'agirait simplement d'estérifier l'acide brut formé à l'aide du diazométhane. Une difficulté reste toutefois présente: la volatilité du produit final **23**.

CONCLUSION

Comme nous avons pu le voir au cours de ce mémoire, synthétiser des triènes activés s'est avéré une tâche bien plus ardue que nous l'avions escomptée. Tel que démontré dans la majorité des chapitres, nous avons bel et bien fabriqué le triène désiré de plusieurs façons, mais ce dernier était souvent trop instable, volatil ou peu réactif pour poursuivre dans la fabrication d'anthracyclines. Par contre, comme décrit dans le chapitre 6, nous avons réussi à obtenir un triène fabriqué par énoilation d'un β -cétoester **35** et cyclisation intramoléculaire pour former un dioxolane de cétène **36**. Ce dernier a été traité en condition de Diels-Alder avec le diénophile activé **93** pour fournir, après hydrolyse de l'éther d'énol en cétone **181**, un cycloadduit **182** à 20% de rendement (pour 3 étapes). Grâce à ces résultats encourageant, nous avons ainsi pu commencer l'application de notre stratégie des Diels-Alder à diènes transmissibles, étape-clé dans notre approche des anthracyclines.

Étant donné la complexité des résultats des Diels-Alder en tandem, nous voulions tester les cycloadditions les unes après les autres pour bien cerner les problèmes et optimiser les réactions, ce qui a souvent donné lieu à une meilleure compréhension de la chimie. Il reste encore bien du boulot à accomplir mais, après le travail d'exploration ici présenté, nous avons enfin identifié une voie efficace pour fabriquer nos triènes parmi les nombreuses possibilités qui s'offraient à nous. Les projets futurs porteront donc sur l'application de la stratégie initiale en utilisant la route synthétique élaborée et discuté dans le présent mémoire.

Enfin, en ce qui a trait au diénophile alcynique présenté au dernier chapitre (chapitre 8), les résultats ne sont que préliminaires et le composé devrait être obtenu sans trop de difficulté.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

REMARQUES GÉNÉRALES

Les réactions ont été effectuées sous une atmosphère inerte (azote ou argon) dans un appareillage sec. Tous les solvants utilisés dans les réactions ont été distillés sous atmosphère inerte (azote). Le tableau 9 contient les solvants et les agents utilisés pour la purification.

Tableau 9. Méthode de préparation des solvants anhydres utilisés.

Solvants	Agents de distillation	Agents de conservation
Acétonitrile	hydrure de calcium	hydrure de calcium
N,N-Diméthylformamide	hydrure de calcium	hydrure de calcium
Dichlorométhane	hydrure de calcium	hydrure de calcium
Diméthoxyméthane	hydrure de calcium	hydrure de calcium
Éther	sodium	sodium et benzophénone
Hexane	sodium	sodium
Isopropanol	K ₂ CO ₃	---
Méthanol	magnésium	magnésium
Tétrahydrofurane	potassium	potassium et benzophénone
Toluène	hydrure de calcium	hydrure de calcium

Les solvants et les réactifs liquides sensibles à l'oxygène ou à l'air ont tous été transférés à l'aide d'une seringue ou d'une canule sous atmosphère inerte.

Les chromatographies analytiques (0.25 mm) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice Merck 60F-250. Les chromatographies préparatives sur couche mince (0.5 mm) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice Merck 60F-250. Les plaques chromatographiques ont été révélées à l'aide d'une lampe à rayon ultra-violet et/ou par trempage dans une solution d'acide phosphomolybdique (10% dans l'éthanol) ou dans une solution de vaniline dans un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$ (1:2:2) puis chauffage sur une plaque chauffante.

Les chromatographies-éclair ont été réalisées avec du gel de silice Merk Kiesegel 60 (230-400 Mesh A.S.T.M.). Les spectres infrarouges ont été enregistrés sous forme de film sur pastille de chlorure de sodium, ou en solution, avec l'aide d'un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de masse (basse et haute résolutions) ont été enregistrés avec un spectromètre Micromass ZAB-IF modèle VG. L'abréviation M^+ représente l'ion moléculaire.

L'appareil de chromatographie en phase gazeuse utilisé est de marque Hewlett Packard série II modèle 5890. Les points de fusion ont été obtenus à l'aide d'un appareil à point de fusion Büchi Schmelz punk bestimmungs calibré avec l'acide malonique à 135-137°C.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire de protons (^1H , 300.13 MHz) et de carbone-13 (^{13}C , 75.47 MHz) ont été réalisés avec un spectromètre Brüker AC-300 à 25°C en utilisant le chloroforme deutéré (CDCl_3 , 7.26 ppm pour ^1H et 77.00 ppm ^{13}C) ou le benzène deutéré (C_6D_6 , 7.15 ppm pour ^1H et 128.00 ppm pour ^{13}C) comme solvant et référence interne.

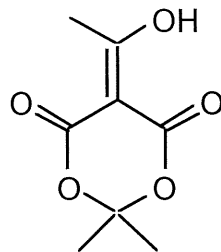
Le solvant utilisé est indiqué dans chaque cas. Pour chaque signal, on donne: le déplacement chimique en partie par million (ppm), le nombre de protons présents, la multiplicité du signal ainsi que les constantes de couplages (J) en Hertz (Hz). Afin d'alléger la partie expérimentale, les abréviations suivantes sont employées pour désigner les multiplicités (tableau 10).

Tableau 10. Abréviations utilisées pour déterminer les multiplicités.

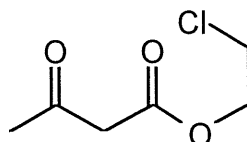
Abréviation	Terme complet
s	singulet
d	doublet
dd	doublet de doublets
ddd	doublet de doublets de doublets
dt	doublet de triplets
dq	doublet de quadruplet
t	triplet
q	quadruplet
qn	quintuplet
sp	septuplet
m	multiplet

MODE OPÉRATOIRE

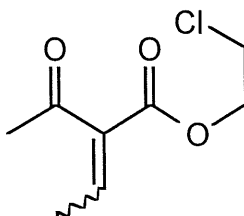
2,2-Diméthyl-5-(2'-hydroxyéthylidène)-1,3-dioxane-4,6-dione (**31**).



À une solution de l'acide de Meldrum (5 g, 35.1 mmol) dans le dichlorométhane (14 mL) à 0°C, a été ajoutée la pyridine (7 mL, 87.2 mmol). Le mélange a été agité durant 10 min. La solution résultante a été additionnée à une solution de chlorure d'acétyle (2.46 mL, 34.7 mmol) dans le dichlorométhane (11 mL) à 0°C sur une période de 2h, à l'aide du pompe à seringue. Après l'addition, le mélange a été agité 1h supplémentaire à température ambiante. Le mélange réactionnel a été dilué avec du dichlorométhane (8 mL) et d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (2N, 22 mL) et extrait trois fois avec du dichlorométhane (30 mL). Les phases organiques réunies ont été lavées deux autres fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (2N, 25 mL) et une fois avec une solution aqueuse saturé en chlorure de sodium (25 mL). Les phases organiques ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit a été traité avec du charbon activé, puis filtré pour donner un solide jaune-orangé **31** (5.7 g, 88%). **Formule brute:** C₈H₁₀O₅. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.58 (3H, s), 1.65 (6H, s). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 194.5 (s), 104.8 (s), 91.7 (s), 36.2 (s), 27.5 (q), 26.7 (q), 23.4 (q). **SM** (*m/e*, intensité relative): 186 (M⁺, 23), 171 ((M-CH₃)⁺, 8), 129 (100), 84 (75). **Masse exacte calculée:** 186.0528. **Masse exacte observée:** 186.0525 ± 0.0005.

Acétoacétate de 2'-chloroéthyle (32).

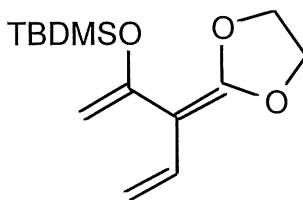
À une solution de l'énol de Meldrum **31** (200 mg, 1.1 mmol) dans le chloroforme (11 mL) à température ambiante, a été ajouté le 2-chloréthanol (215 μ L, 3.2 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux durant 5h, traité avec de l'eau distillée (8 mL) et extrait trois fois avec du chloroforme (10 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner une huile jaune pâle **32** (130mg, 74%). **Formule brute:** C₆H₉O₃Cl. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.36 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.67 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.47 (3H, s), 2.24 (3H, s). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 200.0 (s), 166.6 (s), 65.7 (t), 49.8 (t), 41.2 (t), 30.1 (q). **IR** (film, cm⁻¹): 2926.8, 1749.3, 1719.3, 1212.0, 1148.7. **SM** (*m/e*, intensité relative): 164 (15), 85 (100). **Masse exacte calculée:** 164.0240. **Masse exacte observée:** 164.0246 \pm 0.0005.

2-(Éthylidène)acétoacétate de 2'-chloroéthyle (35).

À une solution d'acétoacétate de 2'-chloroéthyle **32** (2.5 g, 15.2 mmol) dans le dichlorométhane (150 mL) à -15°C, ont été ajoutés l'acétaldéhyde (1.7 mL, 31.0 mmol) et la pipéridine (150 μ L, 1.52 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à -15°C durant 6 h, traité avec de l'eau distillée (70 mL) et extrait trois fois avec du

dichlororméthane (50 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner un mélange de régioisomères (6:1) non-séparés, sous forme d'une huile jaune pâle **35** (580 mg, 21%). **Formule brute:** $C_8H_{11}O_3Cl$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) de l'isomère majoritaire: 7.11 (1H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.44 (2H, dd, $J = 6.0, 5.0$ Hz), 3.73 (2H, dd, $J = 6.0, 5.0$ Hz), 2.41 (3H, s), 1.94 (3H, d, $J = 7.5$ Hz). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) de l'isomère minoritaire: 7.02 (1H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.52 (2H, dd, $J = 6.0, 5.0$ Hz), 3.77 (2H, dd, $J = 6.0, 5.0$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.03 (3H, d, $J = 7.5$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomère majoritaire: 200.5 (s), 163.9 (s), 145.5 (d), 135.7 (s), 64.5 (t), 41.5 (t), 30.9 (q), 15.3 (q). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomère minoritaire: 200.5 (s), 163.9 (s), 144.9 (d), 135.7 (s), 64.5 (t), 41.5 (t), 27.9 (q), 15.3 (q). **SM** (m/e , intensité relative): 190 (M^+ , 10), 175 (60), 111 (100), 82 (62). **Masse exacte calculée:** 190.0397. **Masse exacte observée:** 190.0390 ± 0.0005 .

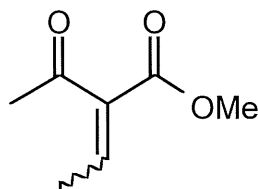
2-*tert*-Butylsilyloxy-3-(1,3-dioxolan-2-ylidène)penta-1,4-diène (36).



À une suspension d'hydruure de potassium (35% en dispersion dans l'huile, 566 mg, 4.9 mmol, préalablement lavé avec de l'hexane) dans le 1,2-diméthoxyéthane (10 mL), a été ajoutée une solution de l'éther d'énol **35** (430 mg, 1.4 mmol) dans le 1,2-diméthoxyéthane (2 mL + 2 x 1 mL pour rincer). Le mélange réactionnel a été agité durant 1 h à température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (20 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (25 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **36** n'a pas été purifié (trop instable) (250 mg de brut). **Formule brute:** $C_{14}H_{24}SiO_3$. **IR** (film, cm^{-1}):

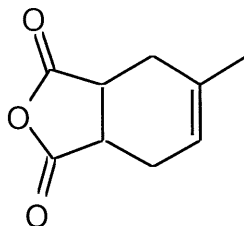
2925.7, 2854.7, 1718.0, 1594.2, 1254.8, 1098.5. **SM** (m/e , intensité relative): 211 ((M-C₄H₉)⁺, 5), 83 (100). **Masse exacte calculée** ((M-C₄H₉)⁺): 211.0790. **Masse exacte observée** ((M-C₄H₉)⁺): 211.0794 ± 0.0006.

2-(Éthylidène)acétoacétate de méthyle (40).



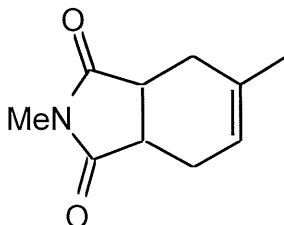
À une solution d'acétoacétate de méthyle **37** (5.8 g, 50.0 mmol) dans le dichlorométhane (150 mL) à -15°C, ont été additionnés l'acétaldéhyde (4.4 g, 50.0 mmol) et la pipéridine (150 mg). Le mélange réactionnel a été agité 6h à -15°C, traité avec de l'eau distillée (70 mL) et extrait trois fois avec du dichlorométhane (50 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner une huile jaune pâle **40** (2.5 g, 35%). **Formule brute**: C₇H₁₀O₃. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.98 (1H, q, J = 7.5 Hz), 3.85 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.97 (3H, d, J = 7.5 Hz). **SM** (m/e , intensité relative): 142 (M⁺, 27), 127 (54), 110 (100). **Masse exacte calculée**: 142.0630. **Masse exacte observée**: 142.0625 ± 0.0004.

Anhydride 4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydrophtalique (57).



À une solution de l'anhydride maléique **54** (15.0 g, 0.153 mol) dans le toluène (153 mL) à température ambiante, a été additionné l'isoprène **55** (153 mL, 1.53 mol). Le mélange réactionnel a été agité 24h à reflux, refroidi à température ambiante, puis concentré sous pression réduite pour donner une huile jaune **57** (25.1 g, 99%) sensible à l'humidité. **Formule brute**: $C_9H_{10}O_3$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.65-5.60 (1H, m), 3.42-3.29 (2H, m), 2.55 (1H, ddd, $J = 16.0, 6.5, 2.5$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 16.0, 2.5$ Hz), 2.30-2.21 (2H, m), 1.75 (3H, s); **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 174.37 (s), 174.24 (s), 136.53 (s), 120.02 (d), 39.99 (d), 39.35 (d), 28.28, 23.96, 23.37. **SM** (m/e , intensité relative): 166, (M^+ , 10), 138 (50), 93 (100), 79 (80). **Masse exacte calculée**: 166.0630. **Masse exacte observée**: 166.0626 ± 0.0005 .

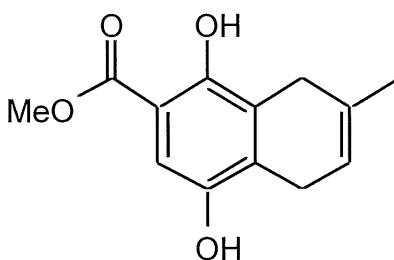
N,4-Diméthyl-1,2,3,6-tétrahydrophtalimide (58).



La procédure décrite pour la préparation de l'anhydride cyclique **57** a été utilisée. Le N-méthylmaléimide **56** (5.00 g) a été traité avec l'isoprène **55** (45 mL) pour donner une huile jaune **58** (8.13 g, 92%). **Formule brute**: $C_{10}H_{13}NO_2$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.39 (1H, s large), 3.03-2.87 (2H, m), 2.82-2.80 (3H, m), 2.48-2.19

(2H, m), 2.18-2.00 (2H, m), 1.58 (3H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 180.00 (s), 179.74 (s), 136.01 (s), 119.76 (d), 39.21 (d), 38.70 (d), 28.22, 24.53, 23.81, 23.10. **SM** (m/e, intensité relative): 179 (M^+ , 100), 94 (60), 79 (60). **Masse exacte calculée**: 179.0946. **Masse exacte observée**: 179.0942 ± 0.0005 .

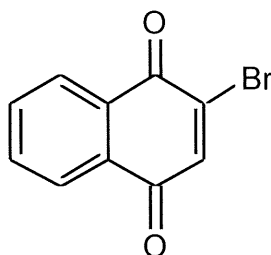
1,4-Dihydro-5,8-dihydroxy-6-méthoxycarbonyl-3-méthylnaphtalène (69).



À une solution de l'anhydride cyclique **57** (500 mg, 3.01 mmol) dans un solvant (15 mL, tétrachlorure de carbone ou diéthyléther) à 0°C, a été additionné la triéthylamine (1.26 mL, 9.03 mmol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C puis le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (1.2 mL, 6.63 mmol) a été ajouté. La solution résultante a été agitée durant 24h à température ambiante. L'acrylate de méthyle a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité pendant 5 jours à température ambiante puis concentré sous pression réduite (à l'aide d'une pompe mécanique afin d'éviter l'hydrolyse). Une solution de fluorure de sodium (569 mg, 13.6 mmol) dans un mélange d'acétonitrile/eau (8:1, 17 mL) a été additionné à l'aide d'une canule. La solution résultante a été agitée durant 24h à température ambiante, traité avec du chloroforme (10 mL). Les phases ont été séparées et extraites trois fois avec du chloroforme (10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner le diol **69** dans un mélange (2:1) de régioisomères inséparables (501 mg, 76 % avec la réaction dans le tétrachlorure de carbone, 71 % avec la réaction dans le diéthyléther). **Formule brute**: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$. **RMN ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm), isomère majoritaire:: 10.40 (1H, s), 8.95 (1H, s), 7.01 (1H, s), 5.50 (1H, m), 3.83 (3H,

s), 3.13 (2H, s large), 3.03 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 1.73 (3H, s). **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) isomère minoritaire: 10.37 (1H, s), 8.92 (1H, s), 5.50 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.13 (2H, s large), 3.03 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 1.73 (3H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) isomère majoritaire: 170.2 (s), 151.7 (s), 146.6 (s), 130.9 (s), 129.6 (s), 123.2 (s), 117.1 (d), 109.5 (d), 107.8 (s), 32.0 (q), 29.3 (t), 24.5 (t), 22.9 (q). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) isomère minoritaire: 170.2 (s), 151.7 (s), 146.5 (s), 130.6 (s), 129.8 (s), 122.8 (s), 117.4 (d), 109.4 (d), 107.8 (s), 32.0 (q), 28.4 (t), 25.5 (t), 22.9 (q). **SM** (m/e , intensité relative): 234 (M^+ , 100), 202 ($(\text{M}-\text{CH}_3\text{OH})^+$, 90), 187 ($(\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3)^+$, 35). **Masse exacte calculée:** 234.0892. **Masse exacte observée:** 234.0896 ± 0.0007 .

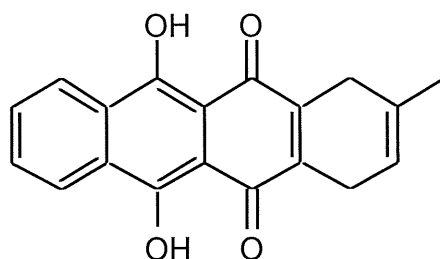
2-Bromonaphtoquinone (70).



À une solution de la naphtoquinone **53** (100 mg, 0.63 mmol) dans le dichlorométhane (6 mL) à température ambiante, a été additionnée une solution de brome (110 mg, 0.70 mmol) dans le dichlorométhane (0.5 mL + 2 x 0.25 mL pour rincer) à l'aide d'une canule. Le mélange résultant a été agité 3h à température ambiante, puis une solution de triéthylamine (105 mL, 0.76 mmol) dans le dichlorométhane (0.5 mL + 2 x 0.25 mL pour rincer) a été ajoutée à l'aide d'une canule. Le mélange réactionnel a été agité 3h à température ambiante (le bromure de triéthylammonium a précipité). Le précipité a été filtré avec un entonnoir à verre fritté et lavé avec du dichlorométhane (2 x 3 mL). Le filtrat a été lavé avec une solution d'acide chlorhydrique (1N, 10 mL) puis une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (5 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par recristallisation (acétone/pentane) pour donner un solide jaune-orangé **70**.

(178 mg, 85%). **Formule brute:** $C_{10}H_5O_2Br$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 8.09-8.05 (1H, m), 8.00-7.97 (1H, m), 7.75-7.69 (2H, m), 7.42 (1H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 182.1 (s), 177.5 (s), 140.1 (d), 139.9 (s), 135.2 (s), 135.1 (s), 134.2 (d), 133.9 (d), 127.6 (d), 126.6 (d). **IR** ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3474.7 (large), 3024.7, 1670.8, 1596.0, 1294.8, 1246.2. **P.F.:** 129-131 °C. **SM** (m/e , intensité relative): 235 (M^+ , 100), 157 ($(MH-Br)^+$, 100). **Masse exacte calculée:** 235.9473. **Masse exacte observée:** 235.9770 ± 0.0007 .

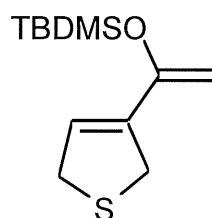
1,4-Dihydro-6,11-dihydroxy-2-méthyl-2,3-benzanthracène-5,12-dione (74).



À une solution d'anhydride cyclique **57** (500 mg, 3.01 mmol) dans l'éther éthylique (15 mL) à 0°C, a été additionnée la triéthylamine (1.26 mL, 9.03 mmol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C puis le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (1.2 mL, 6.63 mmol) a été ajouté. La solution résultante a été agitée 24h à température ambiante. Une solution de naphtoquinone bromée **70** (1.43g, 6.02 mmol) dans l'éther éthylique (4 mL + 2 x 0.5 mL pour rincer) a été ajoutée à l'aide d'une canule et le mélange réactionnel a été agité 5h à température ambiante, puis concentré sous pression réduite (à l'aide d'une pompe mécanique pour éviter l'hydrolyse). Une solution de fluorure de sodium (569 mg, 13.6 mmol) dans un mélange d'acétonitrile et d'eau (8:1, 17 mL) a été additionnée à l'aide d'une canule. La solution résultante a été agitée 12h à température ambiante, les phases ont été séparées et extraites trois fois avec du chloroforme (10 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4), pour donner un solide orangé **74** (35 mg, 4%). **Formule brute:** $C_{19}H_{14}O_4$. **RMN 1H** (contient impuretés)

(300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 13.51 (1H, s), 13.48 (1H, s), 8.36-8.32 (2H, m), 7.84-7.79 (2H, m), 5.61 (1H, m), 3.41-3.39 (2H, m), 3.33-3.27 (2H, m), 1.85 (3H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 186.5 (s), 136.1 (s), 134.1 (d), 133.7 (s), 130.9 (s), 128.8 (s), 126.9 (d), 116.9 (d), 109.8 (s), 29.7 (q), 29.1 (t), 25.5 (t). **SM** (m/e , intensité relative): 306 (M^+), 291 (90).

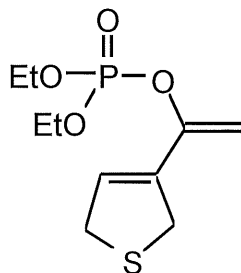
3-(1'-(*tert*-Butyldiméthylsiloxy)vinyl)-2,5-dihydrothiophène (82).



À une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 15.6 mL, 15.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (60 mL) à -78°C , a été additionnée lentement une solution de l'énone **77** (1g, 7.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL + 3 x 2 mL pour rincer). La solution a été agitée à -78°C pendant 1h. Une solution du *t*-butylchlorodiméthylsilane (3.53 g, 0.023 mol) dans le tétrahydrofurane (5 mL + 2 x 3 mL) a été ajoutée. Après l'addition, le mélange résultant a été réchauffé à température ambiante durant 2h, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (40 mL) a été additionnée puis le mélange a été extrait trois fois avec de l'éther (30 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié (rapidement) par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:9) pour donner une huile jaune **81** (1.78 g, 95%). **Formule brute**: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{SiSO}$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.14 (1H, s large), 4.33 (1H, s), 0.96 (9H, s), 4.26 (1H, s), 3.72 (4H, s), 0.19 (6H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 152.7 (s), 139.9 (s), 126.7 (d), 93.9 (t), 38.8 (t), 37.4 (t), 25.8 (q), 18.2 (s), 4.7 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2955.6, 2857.1, 1593.6, 1352.0, 1267.1, 1014.8. **SM** (m/e , intensité relative):

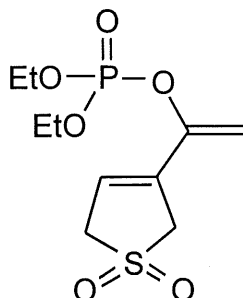
242 (M^+ , 10), 186 (80), 75 (100). **Masse exacte calculée:** 242.1161. **Masse exacte observée:** 242.1154 \pm 0.0007.

3-(1'-(Diéthoxyphosphoryloxy)vinyl)-2,5-dihydrothiophène (83)

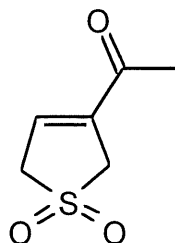


À une suspension de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 936 μ l, 0.9 mmol) dans le tétrahydrofurane (8 mL) à 0°C, a été ajoutée une solution de l'énone **77** (100 mg, 0.780 mmol) dans le tétrahydrofurane (2 mL, + 2 x 0.5 mL pour rincer). Après 30 min d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel a été refroidi à -78°C puis le chlorodiéthylphosphate (269 mg, 1.6 mmol) a été ajouté. Le mélange résultant a été agité à -78°C pendant 15 min, puis à 0°C durant 2h. Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (15 mL) puis a été extrait trois fois avec de l'éther (10 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:3) pour donner un solide blanc **83** (80 mg, 50%). **Formule brute:** C₁₀H₁₇O₄PS. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.20 (1H, m), 5.11 (2H, t, J = 2.5 Hz), 4.67 (2H, t, J = 2.5 Hz), 4.17 (4H, qn, J = 7.5 Hz), 3.86-3.77 (4H, m), 1.34 (6H, t, J = 7.5 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 149.0 (s), 136.5 (s), 128.2 (d), 99.7 (t), 64.5 (t), 38.9 (t), 37.1 (t), 16.2 (q). **IR** (film, cm⁻¹): 2983.8, 2910.9, 1648.9, 1607.0, 1273.9, 1030.2, 823.6. **SM** (m/e , intensité relative): 262 (M^+ , 20), 135 (100), 108 (85). **Masse exacte calculée:** 264.0585. **Masse exacte observée:** 264.0575 \pm 0.0008.

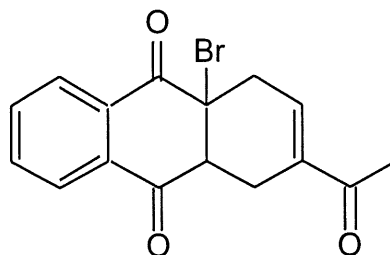
3-(1'-(Diéthoxyphosphoryloxy)vinyl)-3-sulfolène (84)



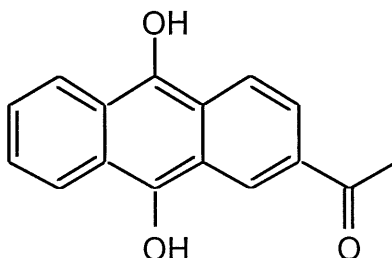
À une suspension de monoperoxyphthalate de magnésium (4.7 g, 7.5 mmol) dans l'eau (30 mL) à température ambiante, a été additionnée une solution du phosphate d'énol **83** (1.0 g, 3.8 mmol) dans l'éthanol (4 mL, + 2 x 2 mL pour rincer). Après l'addition (formation d'un précipité blanc), le mélange réactionnel a été agité 3h à 50°C, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (20 mL) et extrait trois fois avec du dichlorométhane (25 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit **84** a été utilisé brut pour la prochaine étape (donne une huile incolore). **Formule brute:** C₁₀H₁₇O₆P S. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.26 (1H, s large), 5.23 (1H, s large), 4.67 (1H, s large), 4.12 (4H, qn, J = 7.5 Hz), 3.89 (2H, s large), 3.81 (2H, s large), 1.28 (6H, t, J = 7.5 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 147.4 (s), 131.1 (s), 120.7 (d), 102.1 (t), 64.9 (t), 57.4 (t), 54.9 (t), 16.1 (q). **IR** (film, cm⁻¹): 2984.5, 2932.3, 1317.4, 1268.5, 1135.2, 1020.2. **SM** (m/e, intensité relative): 297 (MH⁺, 100), 314 (MNH₄⁺, 60), 233 ((M-SO₂)⁺, 60). **Masse exacte calculée:** 297.0562. **Masse exacte observée:** 297.0566 ± 0.0009.

3-Acetyl-3-sulfolène (86).

À une suspension de monoperoxyphthalate de magnésium (965 mg, 1.6 mmol) dans l'eau (2.3 mL) à température ambiante, a été additionnée une solution du 3-acétyl-2,5-dihydrothiophène **77** (100 mg, 0.8 mmol) dans l'éthanol (0.5 mL, + 2 x 0.2 mL pour rincer). Après l'addition (formation d'un précipité blanc) le mélange réactionnel a été agité 3h à 50°C, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (20 mL) et extrait trois fois avec du dichlorométhane (10 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit **86** a été utilisé brut pour la prochaine étape (donne un solide blanc) (70 mg, 60%). **Formule brute:** C₆H₈O₃S. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.91 (1H, qn, J = 2.8 Hz), 4.15-4.05 (2H, m), 4.05-3.95 (2H, m), 2.39 (3H, s). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 193.6 (s), 138.8 (s), 132.8 (d), 58.2 (t), 54.6 (t), 25.2 (q). **IR** (CHCl₃, cm⁻¹): 3020.1, 1681.8, 1327.7, 1208.4, 1133.0. **SM** (*m/e*, intensité relative): 160 (M⁺, 3), 149 ((M-CH₃)⁺, 8), 96 ((M-SO₂)⁺, 100). **Masse exacte calculée:** 160.0194. **Masse exacte observée:** 160.0190 ± 0.0005.

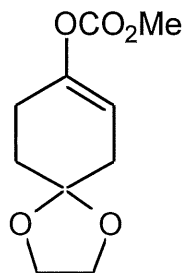
Anthraquinone (87)

À une solution de sulfolène **86** (100 mg, 0.624 mmol) dans le toluène (20 mL) à température ambiante, a été ajoutée la naphthoquinone bromée **70** (370 mg, 1.6 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 4h, puis a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:6) pour donner un solide orangé **87** (57 mg, 30%). **Formule brute:** $C_{16}H_{13}O_3Br$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 8.40-8.22 (1H, m), 8.09-8.03 (2H, m), 7.86-7.76 (4H, m), 6.81-6.77 (1H, m), 3.76 (1H, ddd, $J = 15.0, 5.5, 1.5$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 11.5, 6.5$ Hz), 3.01-2.84 (2H, m), 2.38 (3H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomère minoritaire: 197.1 (s), 194.5 (s), 136.9 (s), 136.1 (s), 135.2 (s), 134.7 (d), 127.9 (d), 60.2 (s), 55.2 (d), 35.6 (t), 26.9 (t), 25.2 (q). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomère majoritaire: 197.1 (s), 194.5 (s), 136.9 (d), 136.1 (s), 135.2 (s), 135.1 (d), 127.4 (d), 60.2 (s), 55.2 (d), 35.6 (t), 26.9 (t), 25.2 (q). **IR** ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3066.0, 2924.3, 1698.3, 1670.4, 1258.1, 1228.7. **SM** (m/e , intensité relative): 250 (15), 235 (100), 210 (80).

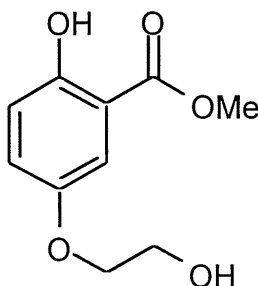
2-Acétyl-9,10-dihydroxyanthracène (89).

À une suspension de (bistriméthylsilyl)amidure de sodium (1 M dans le tétrahydrofurane, 108 μ L, 0.108 mmol) dans le tétrahydrofurane (2 mL) à 0°C, a été additionnée une solution de la cétone **87** (40 mg, 0.120 mmol) dans le tétrahydrofurane (1 mL + 2 x 0.5 mL pour rincer). Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min à 0°C, refroidi à -78°C, puis le chlorodiéthylphosphate (35 μ L, 0.240 mmol) a été ajouté. Après 15 min d'agitation à -78°C, la solution résultante a été réchauffée à 0°C pendant 2h, traitée avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium puis extraite trois fois avec de l'éther (5 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:3) pour donner un solide blanc **89** (24 mg, 80%). **Formule brute:** C₁₆H₁₂O₃. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.81 (1H, s), 8.42-8.28 (4H, m), 7.85 (1H, t AB, J = 3.5 Hz), 7.82 (1H, t AB, J = 3.5 Hz), 2.75 (3H, s). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 196.9 (s), 183.0 (s), 141.0 (s), 134.5 (d), 133.4 (s), 132.9 (d), 127.9 (s), 127.4 (d), 27.1 (q). **IR** (film, cm⁻¹): 3020.2, 1678.1, 1242.4, 1207.8. **SM** (*m/e*, intensité relative): 250 (M⁺, 25), 235 (100). **Masse exacte calculée:** 250.0630. **Masse exacte observée:** 250.0636 \pm 0.0007.

4,4-(Éthylène-1,2-dioxy)-1-méthoxycarbonyloxycyclohex-1-ène (91).

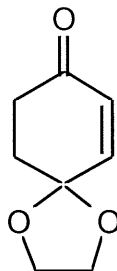


À une solution de diisopropylamine (3.2 mL, 23.1 mmol) dans le tétrahydrofurane (150 mL) à -78°C a été ajouté le *n*-butyllithium (1.36 M dans l'hexane, 15.5 mL, 21.1 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à 0°C durant 30 min, refroidi à -78°C , puis une solution de cyclohexane-1,4-dione monoprotégée **90** (3.0 g, 19.2 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL, 3 x 3 mL pour rincer) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité 30 min à -78°C , 30 min à 0°C puis le chloroformiate de méthyle (1.8 mL, 23.1 mmol) a été ajouté. Le mélange a été agité à 0°C durant 3h. De l'eau distillée (60ml) a été ajoutée et le mélange résultant a été concentré sous pression réduite. Le résidu a été extrait trois fois avec de l'éther (150 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner une huile jaune pâle **91** (2.5 g, 60%). **Formule brute:** $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 5.41 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 4.03-3.08 (4H, m), 3.81 (3H, s), 2.46-2.33 (4H, m), 1.90 (2H, t, $J = 7.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 154.0 (s), 147.5 (s), 111.5 (d), 107.0 (s), 64.5 (t), 55.0 (q), 34.0 (t), 31.0 (t), 25.2 (t). **IR** (film, cm^{-1}): 2958.0, 1758.8, 1263.8, 1117.7. **SM** (m/e , intensité relative): 214 (M^+ , 12), 86 (100). **Masse exacte calculée:** 214.0841. **Masse exacte observée:** 214.0848 ± 0.0006 .

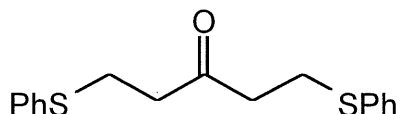
2-Hydroxy-5-(2'-hydroxyéthoxy)benzoate de méthyle (95).

À une solution du β -cétoester- α,β' -insaturé **93** (662 mg, 3.12 mmol) dans le toluène (6 mL) à température ambiante, a été ajouté le sulfolène **86** (50 mg, 0.312 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux durant 3.5h. Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (3:7) pour donner un solide blanc **95** (459 mg, 75 %). **Formule brute:** $C_{10}H_{12}O_5$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 10.40 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.26 (3H, s), 3.91 (4H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 170.2 (s), 156.4 (s), 150.9 (s), 124.8 (d), 118.6 (d), 113.3 (d), 111.9 (s), 67.4 (t), 52.3 (q). **IR** ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3020.1, 2955.3, 1681.3, 1488.6, 1443.1, 1290.6, 1226.3. **SM** (m/e , intensité relative): 195 ((M-OH) $^+$, 10), 163 (45), 135 (100), 107 (60), 79 (75). **Masse exacte calculée** ((M-OH) $^+$): 195.0657. **Masse exacte observée** ((M-OH) $^+$): 195.0661 ± 0.0006 .

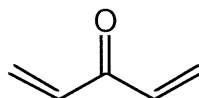
4,4-(Éthylène-1,2-dioxy)-cyclohex-2-énone (96)



À une suspension d'hydruure de potassium (35% en dispersion dans l'huile, 3.7 g, 32.0 mmol, lavé préalablement avec de l'hexane) dans le tétrahydrofurane (43 mL) à 0°C, a été ajoutée une solution de la cétone **90** (2.0 g, 12.8 mmol) et de méthylphénylsulfone⁴⁶ (2.0 g, 12.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (17 mL). Le mélange réactionnel a été agité durant 1h à température ambiante. Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite, puis traité avec une solution d'acide phosphorique (0.5 M, 16 mL) et extrait trois fois au dichlorométhane (35 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été dissous dans le toluène (128 mL) à température ambiante puis le bicarbonate de sodium (6.79 g, 64.0 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été porté à reflux durant 30 min, refroidi et filtré sur célite. Le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (3:1-1:1) pour donner une huile jaune pâle **96** (988 mg, 55%). **Formule brute:** C₈H₁₀O₃. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.47 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.82 (1H, d, 1H J = 10.0 Hz), 3.90-3.83 (4H, m), 2.44 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.02 (2H, t, J = 7.0 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 198.4 (s), 146.4 (d), 130.2 (d), 103.7 (s), 64.9 (t), 35.2 (t), 32.7 (t). **IR** (film, cm⁻¹): 2961.9, 2889.8, 1681.9, 1384.6, 1220.7, 1119.1, 1019.7. **SM** (*m/e*, intensité relative): 126 ((M-CO)⁺, 100), 98 (65). **Masse exacte calculée** ((M-CO)⁺): 126.0681. **Masse exacte observée** ((M-CO)⁺): 126.0685 ± 0.0004.

1,5-Bis(phénylsulfanyl)pentan-3-one (100).

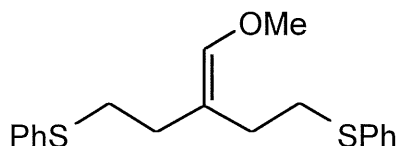
À une solution de la cétone **101** brute (60 mmol) dans le dichlorométhane (environ 150 mL) à température ambiante, ont été ajoutés la triéthylamine (25.2 mL, 180 mmol) et le thiophénol (13 mL, 125 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 15 h à température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (70 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (100 mL). Les phases organiques réunies, ont été lavées avec de la saumure (50 mL), séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (4:1) pour donner un solide blanc **100** (9.25g, 51%). **Formule brute:** C₁₇H₁₈OS₂. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.38-7.15 (10H, m), 3.13 (4H, t, J = 7.3 Hz), 2.71 (4H, t, J = 7.3 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 206.8 (s), 135.5 (s), 129.6 (d), 129.1 (d), 126.4 (d), 42.5 (t), 26.5 (t). **IR** (CHCl₃, cm⁻¹): 3013.8, 1715.8, 1481.2, 1439.4, 1208.0. **SM** (*m/e*, intensité relative): 302 (M⁺, 100), 193 (47), 155 (97), 123 (100). **Masse exacte calculée:** 302.0799. **Masse exacte observée:** 302.0807 ± 0.0009.

Penta-1,4-diène-3-one (101).

À une solution de l'alcool **102** (5g, 60.0 mmol) dans le dichlorométhane (120 mL) à 0°C, a été ajouté le chlorochromate de pyridinium (19.2 g, 89.3 mmol) lentement. Le mélange réactionnel a été agité à 0°C durant 4h, puis a été filtré sur silice (couche de 1 cm), charbon activé (couche de 1 cm), célite (couche de 1 cm) et a été lavé plusieurs fois avec du dichlorométhane (le minimum de solvant). La solution résultante n'a pas été concentrée. Le produit **101** a été utilisé brut et en solution

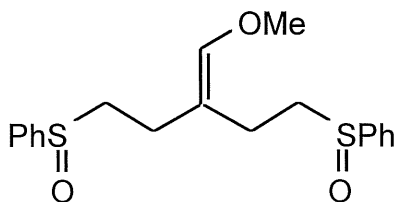
pour la prochaine étape. **Formule brute:** C_5H_6O . **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 6.64 (4H, dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz), 6.31 (2H, d, $J = 17.5$ Hz), 5.89 (2H, d, $J = 11.0$ Hz).

3-Méthoxyméthylène-1,5-bis(phénylsulfanyl)pentane (103).



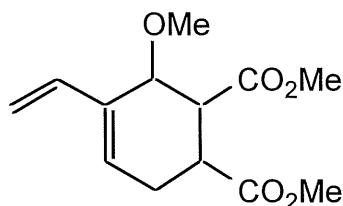
À une suspension de chlorure de méthoxytriphenylphosphonium (5.78 g, 16.9 mmol), dans le tétrahydrofurane (90 mL) à $-78^\circ C$, a été ajouté, goutte-à-goutte, le *n*-butyllithium (1.3 M dans l'hexane, 12.2 mL, 15.9 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 30 min à $0^\circ C$ puis une solution de la cétone **100** (3 g, 9.9 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL, + 2 x 3 mL pour rincer) a été ajoutée. Après 3h d'agitation à $0^\circ C$, le mélange réactionnel a été traité avec de l'eau distillée (80 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (75 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (5:95) pour donner un liquide incolore **103** (1.14 g, 35%). **Formule brute:** $C_{19}H_{22}OS$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.40-7.14 (10H, m), 5.89 (1H, s), 3.57 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.42 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.26 (2H, t, $J = 8.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 145.1 (d), 136.9 (s), 136.6 (s), 129.2 (d), 128.9 (d), 128.8 (d), 128.7 (d), 125.9 (d), 125.6 (d), 114.0 (s), 59.5 (q), 32.8 (t), 31.8 (t), 31.6 (t), 27.2 (t). **IR** (film, cm^{-1}): 3056.7, 2928.4, 2836.6, 1672.8, 1583.4, 1480.2, 1438.5, 1206.1, 1121.5. **SM** (m/e , intensité relative): 330 (M^+ , 5), 220 (40), 123 (100). **Masse exacte calculée:** 330.1112. **Masse exacte observée:** 330.1107 ± 0.0010 .

3-Méthoxyméthylène-1,5-bis(phénylsulfoxyde)pentane (104).



À une suspension de periodate de sodium (642 mg, 3.0 mmol) dans un mélange méthanol/eau (9:1, 0.5M) à température ambiante, a été ajoutée une solution de l'éther d'énol **102** (483 mg, 1.4 mmol) dans le méthanol (1 mL, + 2X0.5 mL). Le mélange réactionnel a été agité 3h à température ambiante, puis traité avec de l'eau distillée (20 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (25 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit **104** a été utilisé brut pour la prochaine étape (donne un solide blanc). **Formule brute:** C₁₉H₂₃O₃ S₂. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) (mélange 1:1 de deux diastéréoisomères; les intégration de chaque diastéréoisomère seront désignées H/2): 7.65-7.45 (10H, m), 5.95 (1H/2, s), 5.92 (1H/2, s), 3.54 (3H/2, s), 3.52 (3H/2, s), 2.97-2.65 (8H, m), 2.55-2.10 (8H, m). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 146.1 (d), 146.0 (d), 130.9 (d), 129.3 (d), 129.2 (d), 124.0 (d), 110.6 (s), 110.4 (s), 59.7 (q), 55.8 (t), 54.9 (t), 24.6 (t), 20.2 (t). **IR** (film, cm⁻¹): 3055.2, 2928.6, 1673.9, 1443.0, 1041.0. **SM** (*m/e*, intensité relative): 363 (MH⁺, 6), 237 (82). **Masse exacte calculée:** 363.1089. **Masse exacte observée:** 363.1097 ± 0.0011.

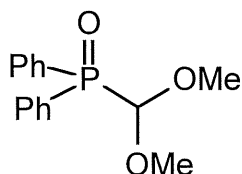
3-Méthoxy-4,5-bis(méthoxycarbonyl)-2-vinylcyclohex-1-ène (107).



Dans un tube de verre conditionné (lavé au NH₄OH trois fois, rincé à l'eau distillée trois fois, puis à l'acétone trois fois, chauffé à la flamme sous vide), ont été

additionnés le sulfolène **104** (100 mg, 0.28 mmol) dans le toluène (1 mL) et le maléate de diméthyle **106** (70 μ L, 0.56 mmol) dans le toluène (1 mL + 2 x 0.5 mL pour rincer les parois). Le solvant a été dégazé (par cycle gel-pompage-dégel) puis le tube a été scellé sous vide (à la flamme). Le tube a été chauffé à 110°C durant 12h, puis refroidi à température ambiante et cassé. Le contenu a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (1:9) pour donner un solide blanc **107** (15 mg, 21%), sous forme d'un mélange de produits inséparables. **Formule brute:** $C_{13}H_{17}O_5$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) multiplet appartenant à **107**: 6.85 (1H, dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 5.08 (1H, d, 11.0 Hz), 3.74 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.25-2.00 (autres CH et CH_2). **IR** (film, cm^{-1}): 2957.4, 2858.8, 1714.7, 1622.7, 1598.7, 1463.7, 1380.4, 1257.4, 1139.1, 995.3, 839.6. **SM** (m/e , intensité relative): 222 ((M-MeOH) $^+$, 10), 162 (100).

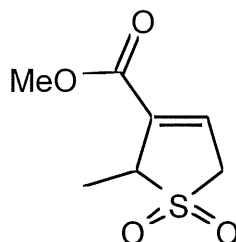
Oxyde de 1,1-diméthoxyméthylediphénylphosphore (**120**).



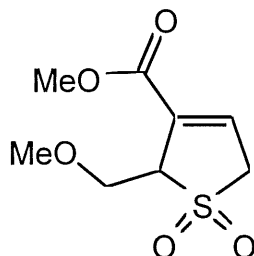
À une solution d'acide *p*-toluènesulfonique (2.58 g, 13.6 mmol) dans le benzène (200 mL) à température ambiante, a été ajouté le triméthylorthoformiate (3.0 mL, 27.2 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 15 min, à température ambiante puis le chlorodiphénylphosphine (6 g, 27.2 mmol) a été ajouté. Le mélange résultant a été porté à reflux durant 24h puis traité avec de l'eau distillée (100 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (150 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et d'hexanes (7:93) pour donner une huile jaune **120** (6.14 g, 82%). **Formule brute:** $C_{15}H_{17}PO_3$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.56-7.40 (10H, m), 4.93 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.56 (6H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm):

132.1 (s), 131.9, 128.7, 128.3, 105.5 (d), 58.5 (q), 58.4 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2989.4, 2832.7, 1438.1, 1174.1. **SM** (m/e , intensité relative): 276 (M^+ , 1), 246 (48), 201 (60). **Masse exacte calculée**: 276.0915. **Masse exacte observée**: 276.0924 \pm 0.0008.

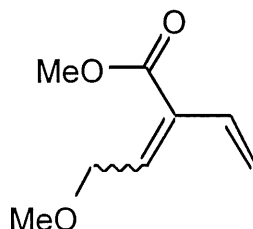
3-Méthoxycarbonyl-2-méthyl-3-sulfolène (123).



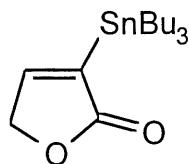
À une solution de 3-méthoxycarbonyl-3-sulfolène **26** (100 mg, 0.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à -78°C , a été ajouté goutte-à-goutte le *n*-butyllithium (1.2 M dans l'hexane, 710 μL , 1.7 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 15 min à -78°C , puis l'iodométhane (60 μL , 0.9 mmol) a été additionnée. Le mélange résultant a été agité pendant 2h à -78°C puis traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N, 40 mL), réchauffé à température ambiante et extrait trois fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner une huile jaune pâle **123** (55 mg, 51%). **Formule brute**: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.9 (1H, t, $J = 3$ Hz), 3.92-3.83 (3H, m), 3.74 (3H, s), 1.42 (3H, d, $J = 7.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 162.5 (s), 135.5 (d), 132.6 (s), 59.7, 55.4, 52.4, 14.5 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2935.7, 1721.8, 1314.6, 1268.0, 1133.4. **SM** (m/e , intensité relative): 191 (MH^+ , 1), 159 ($(\text{M-OMe})^+$, 10), 126 (100). **Masse exacte calculée** ($(\text{M-OMe})^+$): 159.0116. **Masse exacte observée** ($(\text{M-OMe})^+$): 159.0120 \pm 0.0005.

3-Méthoxycarbonyl-2-méthoxyméthyl-3-sulfolène (136).

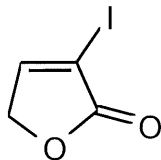
À une solution du 3-méthoxycarbonyl-3-sulfolène **26** (1 g, 5.7 mmol) dans le tétrahydrofurane (60 mL) à -78°C , a été ajouté *n*-butyllithium (0.91 M dans l'hexanes, 12.9 mL, 11.8 mmol) goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min à -78°C , puis le chlorométhoxyméthane (560 μL , 7.4 mmol) a été ajouté. Le mélange résultant a été agité durant 2h à -78°C , puis traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N, 40 mL), réchauffé à température ambiante, et extrait trois fois avec de l'éther (30 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:3) pour donner une huile jaune **136** (635 mg, 50%). **Formule brute:** $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.04 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 4.01-3.95 (1H, m), 3.94-3.78 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.32 (3H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 162.6 (s), 135.2 (d), 131.4 (s), 68.2, 64.6, 59.4, 57.0, 52.5 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2933.6, 1718.3, 1317.5, 1272.1, 1132.5. **SM** (m/e , intensité relative): 238 (MNH_4^+ , 30), 221 (MH^+ , 50), 125 (100). **Masse exacte calculée** (MH^+): 221.0484. **Masse exacte observée** (MH^+): 221.0489 ± 0.0007 .

4-Méthoxy-2-vinylbut-2-énoate de méthyle (137).

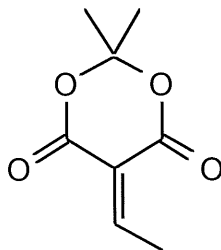
Une solution de sulfolène **123** (500 mg, 2.3 mmol) dans le toluène (22 mL) a été portée à reflux durant 3.5h. Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite (attention: produit volatil). Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:6) pour donner une huile incolore **137** (178 mg, 50 %). **Formule brute:** $C_8H_{12}O_3$ **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 6.39 (1H, dd, $J = 16.5, 10.5$ Hz), 6.21 (1H, t, $J = 5$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.28 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.36 (3H, s). **SM** (m/e , intensité relative): 156 (M^+ , 16), 124 ($(M-CH_3OH)^+$, 50).

3-Tri-*n*-butylstannylfuranone (146).

À une solution de **145** (3.4 g, 17.7 mmol) dans le benzène (178 mL) à température ambiante, ont été ajoutés l'azabis(isobutyronitrile) (442 mg, 1 mmol) et l'hydruure de tributylétain (9.5 mL, 35.4 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux durant 9 h, puis concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:9) pour donner une huile incolore **146** (5.8 g, 88%). **Formule brute:** $C_{16}H_{30}O_2Sn$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.60-7.55 (1H, m), 4.88-4.84 (1H, m) Hz), 1.67-1.48 (6H, m), 1.31 (6H, sp, $J = 7.5$ Hz), 1.10 (6H, dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz), 0.89 (9H, t, $J = 7.5$ Hz).

3-Iodofuranone (147).

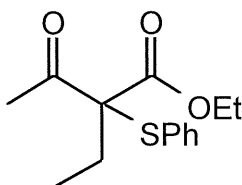
À une solution de stannane **146** (1g, 2.7 mmol) dans le dichlorométhane (29 mL) à température ambiante, a été ajouté l'iode (750 mg, 2.9 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante durant 4h, puis traité avec une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium (25 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (25 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:3) pour donner une huile jaune **147** (700 mg, 70%). **Formule brute:** C₄H₃O₂I **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.85 (1H, t, J = 1.5 Hz), 4.84 (2H, d, J = 1.5 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 170.9 (s), 158.4 (d), 84.6 (s), 74.4 (t). **IR** (film, cm⁻¹): 3024.6, 1734.3, 1632.4, 1286.5. **SM** (*m/e*, intensité relative): 210 (M⁺, 100), 127 (50). **Masse exacte calculée:** 209.9178. **Masse exacte observée:** 209.9176 ± 0.0006.

2,2-Diméthyl-5-éthylidène-1,3-dioxane-4,6-dione (156).

À une solution de **176** (3.03 g, 19.8 mmol) dans l'acétonitrile (130 mL) a été ajoutée une solution d'hydroxyde de sodium (2 M, 30 mL). La solution résultante a été agitée fortement puis traitée avec une solution froide de ferrocyanate de potassium

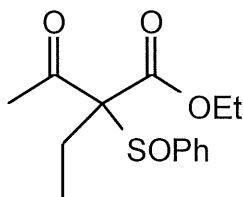
($K_3(Fe(CN)_6)$) (3.6 g, 12.0 mmol), lavée deux fois avec de l'éther (50 mL), traité avec une solution d'acide chlorhydrique (10%, 80 mL) à 5°C et extraite trois fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par distillation, pour donner un solide blanc **156** (1.4 g, 80%). **Formule brute:** $C_8H_{10}O_4$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 8.03 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 2.50 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.75 (6H, s).

2-Éthyl-2-(phénylsulfanyl)acétoacétate d'éthyle (**162**).



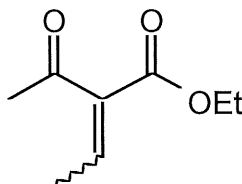
À une suspension d'hydruure de sodium (60% en dispersion dans l'huile, 2.78 g, 69.5 mmol, préalablement lavé dans l'hexane) dans le benzène (1 L) à température ambiante, ont été ajoutés lentement une solution d'acétoacétate d'éthyle **170** (10 g, 63.2 mol) et de benzénethiosulfonate de phényle (19.0 g, 75.9 mol) dans le benzène (15 mL + 2 x 5 mL pour rincer). Le mélange réactionnel a été chauffé à 100°C durant 3h, refroidi à température ambiante, traité avec de l'eau distillée froide (350 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (250 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **162** n'a pas été purifié et a été utilisé tel quel pour la prochaine étape. **Formule brute:** $C_{14}H_{18}O_3S$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.45-7.23 (5H, m), 4.25 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.33 (3H, s), 1.93 (1H, dq, $J = 15.0, 7.5$ Hz), 1.72 (1H, dq, $J = 15.0, 7.5$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.99 (3H, t, $J = 7.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 198.7 (s), 169.1 (s), 142.9 (s), 136.6 (d), 129.8 (d), 129.0 (d), 71.9 (s), 62.3 (t), 26.4 (q), 24.9 (t), 14.0 (q), 8.5 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2975.2, 2934.6, 1711.5, 1440.1, 1229.8. **SM** (m/e , intensité relative): 266 (M^+ , 23), 224 (100), 149 (80). **Masse exacte calculée:** 266.0977. **Masse exacte observée:** 266.0971 ± 0.0008 .

2-Éthyl-2-(phénylsulfinyl)acétoacétate d'éthyle (163).



À une solution du produit brut **162** (16.75 g, 63.2 mmol) dans du dichlorométhane (63 mL) à température ambiante, ont été ajoutés l'acide *m*-chloroperbenzoïque (3.2 g, 18.6 mol) et le *t*-butanol (3.5 mL). Le mélange réactionnel a été agité à 0°C durant 3h, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (80 mL) et extrait trois fois avec du chloroforme (45 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **163** (contenant du produit éliminé **164**) n'a pas été purifié et a été utilisé tel quel pour la prochaine étape.

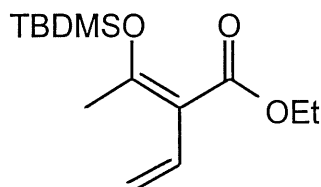
2-(Éthylidène)acétoacétate d'éthyle (164).



Une solution de **163** brut (63.2 mmol) dans le toluène (150 mL) a été portée à reflux durant 3h, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié par distillation sous vide partiel (80 °C), pour donner une huile jaune pâle **164** (5.2 g, 51%) dans un mélange 1:1 des deux régioisomères. **Formule brute:** C₈H₁₂O₃. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) (mélange 1:1 de deux régioisomères; les intégrations de chaque régioisomères seront désignées H/2): 6.98 (1H/2, q, J = 7.5 Hz), 6.90 (1H/2, q, J = 7.5 Hz), 4.15 (2H/2, q, J = 7.0 Hz), 3.18 (2H/2, q, J = 7.0 Hz), 2.31 (3H/2, s), 2.25 (3H/2, s), 1.92 (3H/2, d, J = 7.5 Hz), 1.85 (3H/2, d, J = 7.5 Hz).

Hz), 1.28 (3H/2, t, $J = 7.0$ Hz), 1.24 (3H/2, t, $J = 7.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) isomère majoritaire: 195.0 (s), 166.3 (s), 143.8 (d), 136.6 (s), 61.0 (t), 26.8 (q), 15.3 (q), 14.1 (q). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) isomère minoritaire: 200.9 (s), 164.4 (s), 144.1 (d), 138.2 (s), 61.2 (t), 31.0 (q), 15.7 (q), 14.1 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2983.1, 1708.8, 1271.2, 1249.5, 1123.6, 1055.0. **SM** (m/e , intensité relative): 156 (M^+ , 50), 141 (50), 110 (100). **Masse exacte calculée**: 156.0786. **Masse exacte observée**: 156.0792 ± 0.0005 .

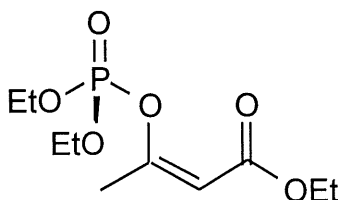
3-*tert*-Butyldiméthylsiloxy-2-vinylbut-2-énoate d'éthyle (165).



À une suspension d'hydruure de sodium (60% en dispersion dans l'huile, 1.0 g, 25.6 mmol, préalablement lavé dans l'hexane) dans le tétrahydrofurane (40 mL) à 0°C, ont été ajoutés, goutte-à-goutte, le β -cétoester- α,β' -insaturé **164** (1.0 g, 6.4 mmol) dans une solution de tétrahydrofurane (10 mL + 3 x 3 mL pour rincer) et de *t*-butylchlorodiméthylsilane (3.53 g, 23 mmol). Après l'addition, le mélange résultant a été agité à 0°C durant 1h, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (40 mL) puis extrait trois fois avec de l'éther (30 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par distillation sous vide (0.2 mmHg), (120°C) pour donner une huile incolore **165** (1.47 g, 85%). **Formule brute**: $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{SiO}_3$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.70 (1H, dd, $J = 15.0, 9.0$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 2.1 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 6.0$ Hz), 0.97 (9H, s), 0.21 (6H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 168.9 (s), 156.7 (s), 128.9 (d), 115.4 (s), 112.9 (t), 60.4 (t), 25.6 (q), 21.5 (q), 19.9 (s), 18.3 (q), 14.3 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2957.5, 2858.3, 1716.0, 1699.4, 1255.1, 1141.2. **SM** (m/e , intensité relative): 270 (M^+ , 2), 213 ((M-

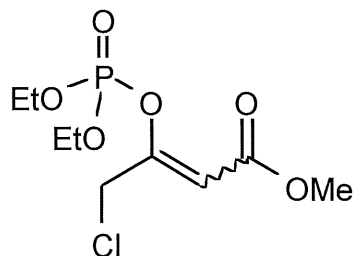
$C_4H_9^+$, 80), 185 (90). **Masse exacte calculée:** 270.1651. **Masse exacte observée:** 270.1656 \pm 0.0008.

3-(Diéthoxyphosphoryloxy)but-2-énoate d'éthyle (171).



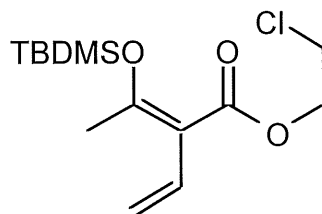
À une suspension d'hydruure de sodium (60% en dispersion dans l'huile, 922 mg, 23.1 mmol, préalablement lavé dans l'hexane) dans le tétrahydrofurane (154 mL) à 0°C, a été ajouté l'acétoacétate d'éthyle **170** (2.0 g, 15.4 mmol). Après 30 min d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel a été refroidi à -78°C puis le chlorodiéthylphosphate (4.4 mL, 30.7 mmol) a été ajouté. Le mélange résultant a été agité à -78°C pendant 15 min, puis à 0°C durant 3h. Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (70 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (165 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:3) pour donner une huile jaune **171** (4.0 g, 98%). **Formule brute:** $C_{10}H_{19}PO_6$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.26 (1H, s), 4.20 (4H, qn, $J = 7.0$ Hz), 4.1 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.11 (3H, s), 1.32 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 163.6 (s), 157.9 (s), 105.4 (d), 64.8 (t), 59.8 (t), 21.6 (q), 15.9 (q), 14.2 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2984.8, 1728.0, 1668.3, 1279.5, 1213.1, 1026.7. **SM** (m/e , intensité relative): 266 (M^+ , 11), 220 (80), 155 (90), 99 (100). **Masse exacte calculée:** 266.0919. **Masse exacte observée:** 266.0915 \pm 0.0008.

4-Chloro-3-(diéthoxyphosphoryloxy)but-2-énoate de méthyle (174).



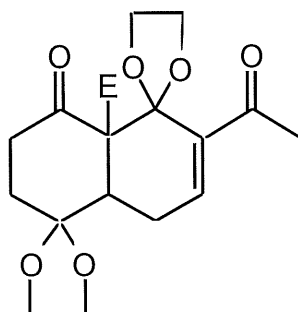
À une suspension d'hydruure de sodium (60% en dispersion dans l'huile, 200 mg, 4.9 mmol, préalablement lavé dans l'hexane) dans le tétrahydrofurane (40 mL) à 0°C, a été ajouté le 4-chloroacétoacétate de méthyle **173** (500 mg, 3.3 mmol). Après 30 min d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel a été refroidi à -78°C puis le chlorodiéthylphosphate (960 µL, 6.6 mmol) a été ajouté. Le mélange résultant a été agité à -78°C pendant 15 min, puis à 0°C durant 3 h. Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (40 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (40 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:3) pour donner une huile jaune **174** (730 mg, 92%). **Formule brute**: C₉H₁₆O₆PCl. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.73-5.7 (1H, m), 4.3-4.19 (6H, m), 3.70-3.60 (3H, m), 1.38-1.34 (6H, m). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) isomère majoritaire: 164.3 (s), 154.8 (s), 108.1 (d), 65.1 (t), 51.4 (q), 42.9 (t), 15.9 (q). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) isomère minoritaire: 164.3 (s), 154.8 (s), 107.9 (d), 65.2 (t), 51.4 (q), 42.9 (t), 15.9 (q). **IR** (film, cm⁻¹): 2986.5, 1732.5, 1277.3, 1217.2, 1029.5, 987.1. **SM** (*m/e*, intensité relative): 251 ((M-Cl)⁺, 100). **Masse exacte calculée** ((M-Cl)⁺): 254.0111 ((M-CH₄O)⁺). **Masse exacte observée** ((M-Cl)⁺): 254.0106 ± 0.0007.

3-*tert*-Butyldiméthylsiloxy-2-vinylbut-2-énoate de 2'-chloroéthyle (178).



À une suspension d'hydruure de sodium en dispersion dans l'huile (60%, 334 mg, 8.3 mmol, préalablement lavé dans l'hexanes) dans le tétrahydrofurane (30 mL) à 0°C, ont été ajoutés une solution du β -cétoester- α,β' -insaturé **35** (634 mg, 3.3 mmol) et du chlorure de *t*-butylchlorodiméthylsilane (603 mg, 4.0 mmol) dans le tétrahydrofurane. Après l'addition, le mélange réactionnel a été agité à 0°C durant 1 h, traité avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (40 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (30 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **178** (1.13 g) n'a pas été purifié (trop instable sur silice). **Formule brute:** C₁₄H₂₅SiO₃Cl. **IR** (film, cm⁻¹): 2957.4, 2858.8, 1714.7, 1622.7, 1257.4, 1139.1. **SM** (*m/e*, intensité relative): 247 (M⁺, 95), 74 (100). **Masse exacte calculée:** 247.0557. **Masse exacte observée:** 247.0561 \pm 0.0007.

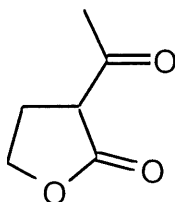
7-Acétyle-4,4,8,8--bis(éthylène-1,2-dioxy)-9-méthoxycarbonyldécal-1-one (182).



À une solution du triène brut **36** (220 mg, 0.8 mmol) dans l'acétate d'éthyle à température ambiante, a été ajouté environ 1g de silice. Le mélange réactionnel a été agité durant 4h à température ambiante, filtré et concentré sous pression réduite.

Le résidu a été purifié par chromatographie préparative sur couche mince en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:1) pour donner une huile incolore **182** (90 mg, 28%). **Formule brute:** $C_{18}H_{22}O_8$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 6.29 (1H, dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz), 4.55-4.28 (2H, m), 4.09-3.72 (6H, m), 3.76 (3H, s), 3.42 (1H, ddd, $J = 12.0, 7.0, 2.5$ Hz), 3.07 (1H, td, $J = 14.5, 7.0$ Hz), 2.61 (1H, ddd, $J = 21.0, 9.5, 3.0$ Hz), 2.45-2.12 (3H, m), 2.33 (3H, s), 1.87 (1H, ddt, $J = 13.5, 7.0, 2.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 205.0 (s), 198.5 (s), 169.4 (s), 144.2 (s), 134.4 (d), 108.6 (s), 107.1 (s), 67.8 (t), 64.9 (t), 64.1 (t), 52.8 (q), 41.2 (d), 38.1 (t), 31.5 (t), 28.7 (q), 24.9 (t). **IR** (film, cm^{-1}): 2954.2, 1726.1, 1231.8, 1045.8. **SM** (m/e , intensité relative): 366 (M^+ , 10), 323 (20), 277 (20), 154 (100). **Masse exacte calculée:** 366.1315. **Masse exacte observée:** 366.1307 ± 0.0011 .

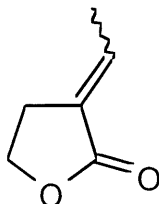
α -Acétyl- γ -butyrolactone (**186**).



À une suspension de NaH (60% en dispersion dans l'huile, 1.86 g, 46.5 mmol,, préalablement lavé avec de l'hexane) dans le 1,2-diméthoxyméthane (24 mL) à température ambiante, ont été ajoutés l'acétate de méthyle et la γ -butyrolactone **187**. Après l'addition, le mélange résultant a été chauffé à 45°C durant 1 h (formation d'un précipité brun) puis ramené à température ambiante durant 2h. Le mélange réactionnel a été traité avec de l'eau distillée (30 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (30 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit résultant a été purifié par distillation sous pression réduite (20 mmHg, 115°C) pour donner une huile incolore **186** (1.8 g, 60%). **Formule brute:** $C_6H_8O_3$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 4.43-4.27 (2H, m), 3.69 (dd, 1H, $J = 9.5, 7.0$ Hz), 2.84-2.73 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.37-2.23 (1H, m). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 200.2 (s), 172.1 (s), 67.4 (t), 53.0 (d), 29.4 (t), 23.7 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2997.0, 2919, 1777.5, 1723.6, 1157.5.

SM (m/e , intensité relative): 128 (M^+ , 13), 86 ($(MH-CH_3CO)^+$, 100). **Masse exacte calculée**: 128.0473. **Masse exacte observée**: 128.0471 ± 0.0004 .

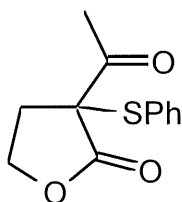
α -(Éthylidène)- γ -butyrolactone (**190**).



À une solution de diisopropylamine (8.3 mL, 6.4 mmol) dans le tétrahydrofurane (45 mL) à -78°C , a été ajouté le *n*-butyllithium (1.13 M dans l'hexane, 5.7 mL, 6.7 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à 0°C durant 30 min. Une solution de γ -butyrolactone **187** (500 mg, 5.8 mol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) a été ajoutée à l'aide du pompe à seringue durant 1h à -78°C . Après l'addition, le mélange a été agité durant 30 min supplémentaires à -78°C . Ensuite, l'acétaldéhyde (2.2 mL, 23.2 mmol) a été ajoutée goutte-à-goutte dans le mélange réactionnel, puis agité durant 1h à -78°C . La solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium saturée (50 mL) et extraite avec trois fois de l'éther (45 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:9) pour donner un liquide incolore **190** (390 mg, 60%). **Formule brute**: $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.80 (1H, qt, $J = 6.5, 2.5$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.91 (2H, m), 1.85 (3H, dt, $J = 6.5, 1.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 171.0 (s), 135.8 (d), 126.3 (s), 65.4 (t), 24.9 (t), 15.8 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2983.2, 1754.8, 1033.1. **SM** (m/e , intensité relative): 112 (MH^+ , 100), 82 (42). **Masse exacte calculée**: 112.0526. **Masse exacte observée**: 112.0526 ± 0.0003 .

α -Acétyl- α -phénylsélanyl- γ -butyrolactone (191).

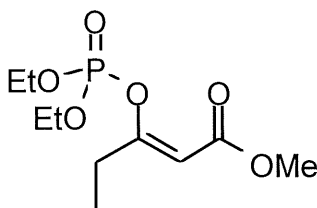
Une solution de chlorure de phénylsélényle (236 mg, 1.2 mmol) et de pyridine (104 μ L, 1.29 mmol) dans le dichlorométhane (12 mL) à 0°C a été agitée durant 15 min (dégage de la fumée). Une solution du β -cétoster **186** (150 mg, 1.2 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL + 2 x 1 mL pour rincer) a été ajoutée à l'aide d'une canule puis la solution résultante a été agitée à 0°C durant 30 min. Le mélange a été réchauffé à température ambiante pendant une deux à trois heures supplémentaires. Le mélange résultant a été traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N, 15 mL) et extrait trois fois avec du dichlorométhane (15 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **191** a été utilisé pour la prochaine étape. **Formule brute:** C₁₂H₁₂O₃Se. . **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.65-7.22 (5H, m), 4.40-4.21 (2H, m), 2.76 (1H, dt, J = 14.5, 8.0 Hz), 2.65 (3H, s), 2.10 (1H, ddd, J = 14.5, 6.5, 3.5 Hz). **SM** (*m/e*, intensité relative): 284 (M⁺, 12), 242 (65), 161 (100). **Masse exacte calculée:** 283.9952. **Masse exacte observée:** 283.9957 \pm 0.0008.

 α -Acétyl- α -phénylsulfanyl- γ -butyrolactone (192).

À une suspension d'hydruure de sodium (60 % en dispersion dans l'huile, 1.07 g, 26.8 mmol, préalablement lavé avec de l'hexane) dans le benzène (200 mL) à

température ambiante, a été ajoutée lentement une solution du β -cétoester **186** (2.85 g, 22.3 mmol) dans le benzène (5 mL + 2 x 3 mL pour rincer), puis une solution de benzèthiosulfonate de phényl (6.7 g, 20.0 mmol) en solution dans le benzène (5 mL, + 2 x 5 mL pour rincer). Le mélange réactionnel a été chauffé à 100°C durant 3h, refroidi à température ambiante, puis traité avec de l'eau distillée (150 mL) et extrait trois fois avec du chloroforme (100 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur une courte colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther et d'hexanes (1:4, 520 mL; puis 1:1, 350 mL) pour donner une huile jaune **192**. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.45-7.39 (5H, m), 4.35-4.18 (2H, m), 2.88 (1H, dt, $J = 13.0, 6.5$ Hz), 2.59 (3H, s), 2.24 (1H, ddd, $J = 13.0, 6.5, 5.5$ Hz). **SM** (m/e , intensité relative): 236 (M^+ , 10), 194 (100). **Masse exacte calculée**: 236.0507. **Masse exacte observée**: 236.0511 ± 0.0007 .

3-(Diéthoxyphosphoryloxy)pent-2-énoate de méthyle (**197**).

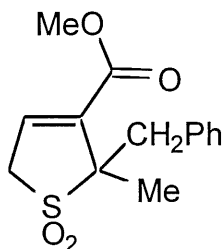


À une suspension d'hydruure de sodium (60% en dispersion dans l'huile, 480 mg, 11.5 mmol, préalablement lavé avec de l'hexane) dans le tétrahydrofurane (80 mL) à 0°C, a été ajouté le 3-oxopentanoate de méthyle (964 μL , 7.7 mmol). Après 30 min d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel a été refroidi à -78°C puis le chlorodiéthylphosphate (2.2 mL, 15.4 mmol) a été ajouté. Le mélange résultant a été agité à -78°C pendant 15 min, puis à 0°C durant 3h. Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un

mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:3) pour donner une huile jaune **197** (1.5 g, 74%) dans un mélange inséparable de régioisomères. **Formule brute:** $C_{10}H_{19}PO_6$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 5.29 (1H, s), 4.19 (4H, qn, $J = 7.5$ Hz), 3.62 (3H, s), 2.42 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 1.31 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.08 (3H, t, $J = 7.5$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 164.3 (s), 163.3 (s), 103.7 (d), 64.6, 51.0 (q), 28.5, 16.4 (q), 10.5 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2984.0, 1731.2, 1666.4, 1283.8, 1205.4, 1030.5. **SM** (m/e , intensité relative) : 266 (M^+ , 5), 234 (52), 155 (100). **Masse exacte calculée:** : 266.0919. **Masse exacte observée:** 266.0923 \pm 0.0008.

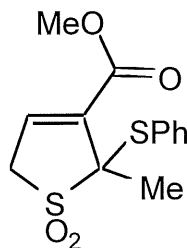
ÉTUDE SUR L'OUVERTURE DES SULFOLÈNES (SIDE PROJECT)

3-Méthoxycarbonyl-2-méthyl-2-benzyl-3-sulfolène



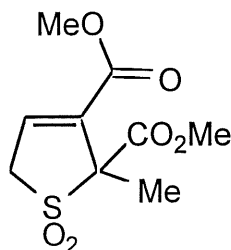
À une solution de 3-méthoxycarbonyl-2-méthyl-3-sulfolène (325 mg, 0.568 mmol) dans le tétrahydrofurane (18 mL) à -78°C , a été ajouté goutte-à-goutte le *n*-butyllithium (1.3 M dans l'hexane, 2.7 mL, 3.5 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min à -78°C , puis le bromure de benzyl (244 μL , 2.05 mmol) a été additionné. Le mélange résultant a été agité durant 4h à -78°C , puis traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N, 40 mL), réchauffé à température ambiante et extrait trois fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner une huile jaune pâle (479 mg, 47%). **Formule brute:** $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.27-7.20 (5H, m), 6.90-6.85 (1H, dd, $J = 4.5, 2.5$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.55 (1H, dd, $J = 17.0, 4.5$ Hz), 3.38 (1H, dAB, $J = 14.0$ Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 17.0, 2.5$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 162.9 (s), 137.3 (s), 134.9 (s), 133.5 (d), 131.0 (d), 128.0 (d), 127.2 (d), 68.1 (s), 53.7 (q), 52.3 (t), 41.8 (t), 17.8 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2952.0, 1719.7, 1308.3, 1138.3. **SM** (m/e , intensité relative): 298 (MNH_4^+ , 100), 215 ($\text{M-SO}_2\text{H}^+$, 20). **Masse exacte calculée:** 298.1113. **Masse exacte observée:** 298.1111 ± 0.0009 .

3-méthoxycarbonyl-2-méthyl-2-phénylsulfanyl-3-sulfolène



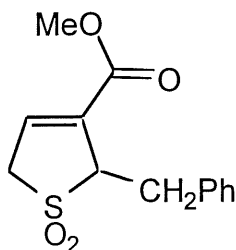
À une solution de 3-méthoxycarbonyl-2-phénylsulfényl-3-sulfolène (163 mg, 0.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à -78°C , a été ajouté *n*-butyllithium (1.3 M dans l'hexane, 905 μL , 1.2 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min à -78°C , puis l'iodométhane (61 μL , 0.976 mmol) a été additionné. Le mélange résultant a été agité durant 3h à -78°C , puis traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N, 40 mL), réchauffé à température ambiante et extrait trois fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner une huile jaune pâle (80 mg, 47%). **Formule brute:** $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}_2$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.64 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.45-7.30 (3H, m), 6.94 (1H, dd, $J = 4.5, 2.5$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.55 (1H, dd, $J = 17.5, 4.5$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 17.5, 2.5$ Hz), 1.89 (3H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 161.9 (s), 138.0 (s), 135.6 (s), 134.5 (d), 103.5 (d), 128.9 (d), 128.5 (d), 74.9 (s), 52.8 (q), 52.4 (t), 17.2 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2952.8, 1752.9, 1317.9, 1270.4, 1143.6. **SM** (m/e , intensité relative): 298 (M^+ , 3), 234 (80), 157 (100). **Masse exacte calculée:** 298.0333. **Masse exacte observée:** 298.0329 ± 0.0009 .

2,3-Bis(méthoxycarbonyl)-2-méthyl-3-sulfolène



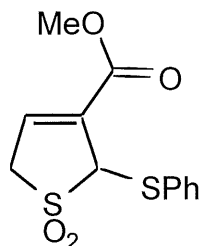
À une solution de 3-méthoxycarbonyl-2-méthyl-3-sulfolène (700 mg, 3.9 mmol) dans le tétrahydrofurane (40 mL) à -78°C , a été ajouté le *n*-butyllithium (1.51 M dans l'hexane, 5.4 mL, 8.1 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min à -78°C , puis le chloroformate de méthyle (369 μL 4.8 mmol) a été additionné. Le mélange résultant a été agité 3h à -78°C , puis traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N, 60 mL), réchauffé à température ambiante et extrait trois fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner une huile jaune pâle (576 mg, 60%). **Formule brute:** $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_6\text{S}$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.10 (1H, t, $J = 3.0$ Hz), 4.09 (2H, dd, $J = 20, 5$ Hz), 3.88 (1H, dd, $J = 20.5, 3.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.78 (3H, s), 1.79 (3H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 166.1 (s), 162.1 (s), 135.6 (d), 133.1 (s), 71.9 (s), 55.9 (q), 53.8 (q), 52.6 (t), 16.6 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 3016.0, 2956.6, 1730.4, 1333.0, 1272.7, 1146.5. **SM** (m/e , intensité relative): 266 (MNH_4^+ , 100), 249 (MH^+ , 25), 153 (55). **Masse exacte calculée:** 249.0433. **Masse exacte observée:** 249.0428 ± 0.0007 .

3-Méthoxycarbonyl-2-benzyl-3-sulfolène



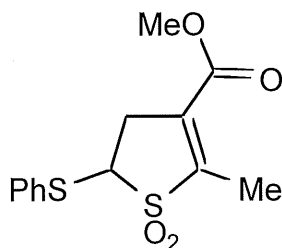
À une solution de 3-méthoxycarbonyl-3-sulfolène (800 mg, 4.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (45 mL) à -78°C , a été ajouté goutte-à-goutte le *n*-butyllithium (1.38 M dans l'hexane, 6.8 mL, 9.4 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min à -78°C , puis le bromure de benzyl (702 μL , 5.9 mmol) a été additionné. Le mélange a été agité 3h à -78°C , traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N, 60 mL), réchauffé à température ambiante et extrait trois fois avec de l'éther (50 mL). Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner un solide blanc (724 mg, 60%). **Formule brute:** $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.31-7.20 (5H, m), 6.94 (1H, dd, $J = 3.0, 2.0$ Hz), 4.24 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.78 (1H, dd, $J = 17.5, 4.0$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.51 (1H, dt, $J = 17.5, 2.0$ Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz), 3.26 (1H, dd, $J = 14.5, 5.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 162.8 (s), 135.6 (s), 134.5 (t), 133.6 (d), 129.8 (d), 128.4 (d), 65.5 (s), 56.0 (q), 52.5 (t), 35.3 (t). **IR** (film, cm^{-1}): 3018.0, 1725.3, 1322.5, 1269.7, 1220.5, 1129.7. **SM** (m/e , intensité relative): 266 (M^+ , 1), 201 (95), 169 (80), 141 (100). **Masse exacte calculée:** 266.0613. **Masse exacte observée:** 266.0617 ± 0.0008 .

3-Méthoxycarbonyl-2-phénylsulfanyl-3-sulfolène



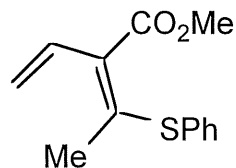
À une solution de 3-méthoxycarbonyl-3-sulfolène (200 mg, 1.13 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 mL) à -78°C , a été ajouté le *n*-butyllithium (1.06 M dans l'hexane, 2.2 mL, 23.2 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 15 min à -78°C , puis le diphényldisulfure (248 mg 11.3 mmol) a été additionné.. Le mélange résultant a été agité 30 min à -78°C , puis traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N, 30 mL), réchauffé à température ambiante et extrait trois fois avec de l'éther (25 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10:1, 5:1, 1:1) pour donner une huile jaune pâle (128 mg, 40%). **Formule brute:** $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.61-7.55 (2H, m), 7.38-7.28 (3H, m), 6.92 (1H, m), 4.99 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.75 (1H, dd, $J = 18.0, 4.5$ Hz), 3.45 (1H, dt, $J = 18.0, 2.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 161.9 (s), 135.3 (d), 135.0 (d), 132.4 (s), 129.8 (d), 129.5 (s), 129.3 (d), 69.8 (d), 55.0 (t), 52.8 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2928.2, 1726.4, 1323.0, 1268.8, 1164.6. **SM** (m/e , intensité relative): 284 (M^+ , 5), 220 (100). **Masse exacte calculée:** 284.0177. **Masse exacte observée:** 284.0182 ± 0.0008 .

3-Méthoxycarbonyl-2-méthyl-5-phénylsulfanyl-2-sulfolène



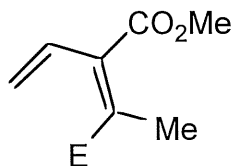
À une solution de 3-méthoxycarbonyl-2-méthyl-3-sulfolène (100 mg, 0.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à -78°C , a été ajouté le *n*-butyllithium (1.51 M dans l'hexane, 1.1 mL, 1.2 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 30 min à -78°C , puis le diphényldisulfure (149 mg, 0.68 mmol) a été additionné. Le mélange résultant a été agité 3h à -78°C , puis traité avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N, 15 mL), réchauffé à température ambiante et extrait trois fois avec de l'éther (20 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner une huile jaune pâle (71 mg, 40%). **Formule brute:** $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}_2$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.46-7.42 (2H, m), 7.36-7.32 (3H, m), 4.62 (1H, dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.61 (1H, td, $J = 14.0, 8.0$ Hz), 3.42 (1H, dd, $J = 14.0, 2.5$ Hz), 2.23 (3H, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 163.3 (s), 147.6 (s), 134.3 (d), 132.3 (s), 131.0 (s), 129.3 (d), 129.2 (d), 54.2 (t), 52.6 (q), 44.1 (d), 8.5 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 2953.7, 1726.5, 1310.0, 1134.0. **SM** (m/e , intensité relative): 298 (M^+ , 60), 157 (55), 110 (100). **Masse exacte calculée:** 298.0333. **Masse exacte observée:** 298.0340 ± 0.0009 .

2-(Z)-3-phénylsulfanyl-2-vinylbut-2-énoate de méthyle



Une solution de 3-méthoxycarbonyl-2-méthyl-2-phénylsulfényl-3-sulfolène (68 mg, 0.228 mmol) dans le toluène (4 mL) a été portée à reflux durant 4-6 h. Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner un huile incolore (45 mg, 85%).
Formule brute: C₁₃H₁₄O₂S. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.42-7.28 (5H, m), 7.02 (1H/2, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 6.55 (1H/2, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 5.33-5.19 (2H, m), 3.84 (3H/2, s), 3.83 (3H/2, s), 1.96 (3H/2, s), 1.92 (3H/2, 2). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) isomère majoritaire: 168.4 (s), 137.6 (s), 133.9 (s), 132.9 (d), 132.6 (d), 132.3 (s), 129.1 (d), 127.8 (d), 117.0 (t), 52.0 (q), 22.0 (q). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) isomère minoritaire: 168.4 (s), 137.6 (s), 133.9 (s), 132.8 (d), 132.3 (s), 131.2 (d), 130.0 (d), 127.8 (d), 117.8 (t), 52.0 (q), 19.1 (q). **IR** (film, cm⁻¹): 2950.2, 1729.3, 1305.8, 1196.8, 1167.6. **SM** (m/e, intensité relative): 234 (M⁺, 45), 157 (100).

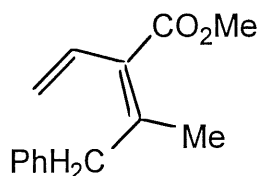
2-(E)-3-méthoxycarbonyl-2-méthylpenta-2,4-diénoate de méthyle



Une solution de 2,3-bis(méthoxycarbonyl)-2-méthyl-3-sulfolène (500 mg, 2.1 mmol) dans le xylène (21 mL) a été portée à reflux durant 4-6 h. Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et

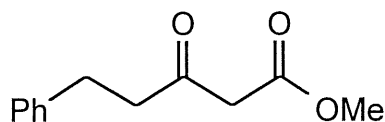
d'hexanes (1:4) pour donner un huile incolore (200 mg, 56%). **Formule brute:** $C_9H_{12}O_4$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 6.60 (1H, dd, $J = 17.5, 4.0$ Hz), 5.50 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 17.5$ Hz). **IR** (film, cm^{-1}): 2953.1, 1721.7, 1266.0. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 168.8 (s), 167.4 (s), 145.7 (s), 129.8 (d), 127.2 (s), 127.8 (t), 52.3 (q), 13.7 (q). **SM** (m/e , intensité relative): 184 (M^+ , 38), 152 (100). **Masse exacte calculée:** 184.0726. **Masse exacte observée:** : 184.0739 \pm 0.0005.

2-(*E*)-3-méthyl-4-phényl-2-vinylbut-2-énoate de méthyle



Une solution de 2-benzyl-3-méthoxycarbonyl-2-méthyl-3-sulfolène (163 mg, 0.6 mmol) dans le toluène (5 mL) a été portée à reflux durant 4-6 h. Le mélange résultant a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner un huile incolore (40 mg, 59%). **Formule brute:** $C_{14}H_{16}O_2$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.32-7.15 (5H, m), 6.75 (1H/2, dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz), 6.61 (1H/2, dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz), 5.23 (1H/2, dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz), 5.18 (1H/2, dd, $J = 17.5, 3.0$ Hz), 3.84 (3H/2, s), 3.83 (3H/2, s), 3.57 (2H/2, s), 3.43 (2H/2, s), 1.76 (3H/2, s), 1.73 (3H/2, s). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomère minoritaire: 169.9 (s), 139.0 (s), 138.5 (s), 131.1 (s), 130.5 (d), 129.0 (d), 128.5 (d), 126.5 (d), 116.2 (t), 51.8 (q), 39.0 (t), 17.2 (q). **IR** (film, cm^{-1}): 3026.4, 2922.6, 1728.4, 1315.0, 1215.5, 1136.6. **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomère majoritaire: 169.8 (s), 138.9 (s), 138.3 (s), 131.6 (s), 130.2 (d), 129.0 (d), 128.6 (d), 126.5 (d), 116.2 (t), 51.8 (q), 39.0 (t), 20.8 (q).

5-Phényl-3-oxopentanoate de méthyle



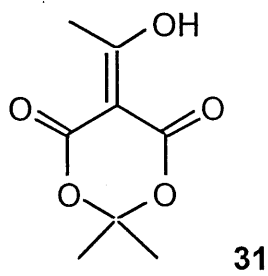
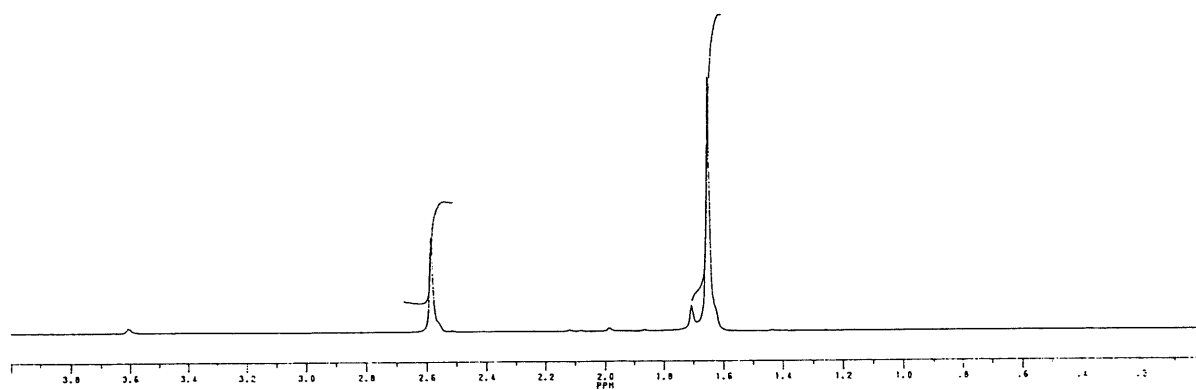
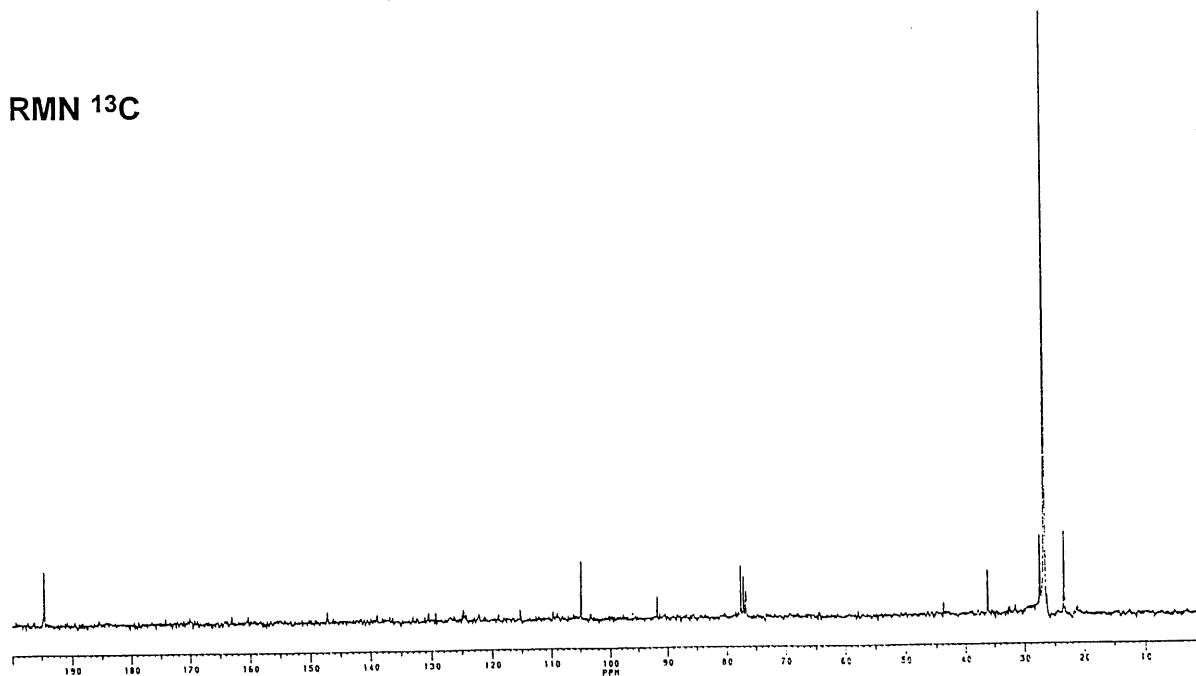
À une suspension d'hydrure de sodium (60% en dispersion dans l'huile, 757 mg, 18.9 mmol, préalablement lavé avec de l'hexane) dans le tétrahydrofurane (100 mL) à 0°C, a été ajouté, goutte-à-goutte, l'acétoacétate de méthyle **37** (2 g, 17.2 mmol). Le mélange réactionnel a été agité durant 45 min à température ambiante, refroidi à 0°C, puis le *n*-butyllithium (1.51 M dans hexane, 12.6 mL, 18.9 mmol) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange résultant a été agité à 0°C durant 30 min et une solution de bromure de benzyle (2.0 mL, 17,2 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL + 3 x 3 mL pour rincer) a été ajouté lentement. Le mélange réactionnel a été agité durant 3h à 0°C, traité avec de l'eau distillée (60 mL) et extrait trois fois avec de l'éther (60 mL). Les phases organiques réunies ont été séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:4) pour donner une huile jaune pâle (2.5 g, 70%). **Formule brute:** C₁₂H₁₄O₃. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.33-7.16 (5H, m), 3.71 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.01-2.80 (4H, m). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 201.8 (s), 167.5 (s), 140.6 (s), 128.6, 128.4, 126.3, 52.3 (q), 49.1 (t), 44.5 (t), 29.4 (t). **IR** (film, cm⁻¹): 3027.1, 2952.4, 1747.4, 1716.5, 1256.9. **SM** (*m/e*, intensité relative): 206 (M⁺, 45), 104 (92), 91 (100). **Masse exacte calculée:** 206.09431. **Masse exacte observée:** 206.0949 ± 0.0006.

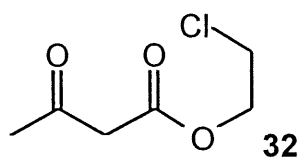
BIBLIOGRAPHIE

1. Wiernick, P.H. *Anthracyclines: Current Status and Development*, Crooks, Reich Eds, Academic, NY, **1980**, 274 p.
2. Bauman, J.G.; Hawlez, R.C.; Rapport, H.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1569, .
3. Acton, E. M., *et al.*, *Anthracycline Antibiotics New Analogues: Methods of Delivery and Mechanisms of Action*, ACS Symposium Series 574, Waldemar Priebe Editor, **1995**, 332 p.
4. Young, R.C.; Ozols, R.F.; Myers, C. E.; *N. Engl. J. Med.*, **1981**, 305, 139-153.
5. Gianni, L.; Carden, B.J.; Myers, C.E.; *Reviews in Biochemical Toxicology*, **1983**, 5, 1.
6. Bristow, M. R.; Mason, J.W.; Billingham, M.E.; Daniels, J.R.; *Ann. Intern. Med.*, **1978**, 88, 168.
7. Manauso, L.; Marcchi, S.; Canonico, A.; *Cancer Tredit. Rep.*, **1978**, 69, 241.
8. Dimarco, A.; Gaetani, M.; Scarpinato, B.; *Cancer Chemoterr. Rep.*, **1969**, 53, 33.
9. Boeckman, K.; Sum W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 4604-4610.
10. Rapoport, H; Hawley, C.; Bauman, G.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1569-1573.
11. Terashima, S.; Kawasaki, M.; Fuyuhiko, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 791-794.
12. Bloomer, J.L; Gazzillo, J. A.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1201-1204.
13. Kraus, G.A.; Walling, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1873-1876.
14. Danishefsky, S.J.; Uang, J.; Quallich, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1285-1293.
15. Hauser, F.M.; Hewawasam, P.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4515-4519.
16. Hauser, F.M., Mai, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 1098-1104.
17. Spino, C.; Liu, G.; Tu, N.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5596-5608.
18. Spino, C.Liu, G.; Tu, N.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 817-819.
19. Oidawa, Y.; Yoshioka, K.; Yonemitsu, O.; *Org. Synth.*, **1984**, 63, 198-202, et références citées dans ce papier.
20. Trost, B.M.; Lavoie, A.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5975-5990.

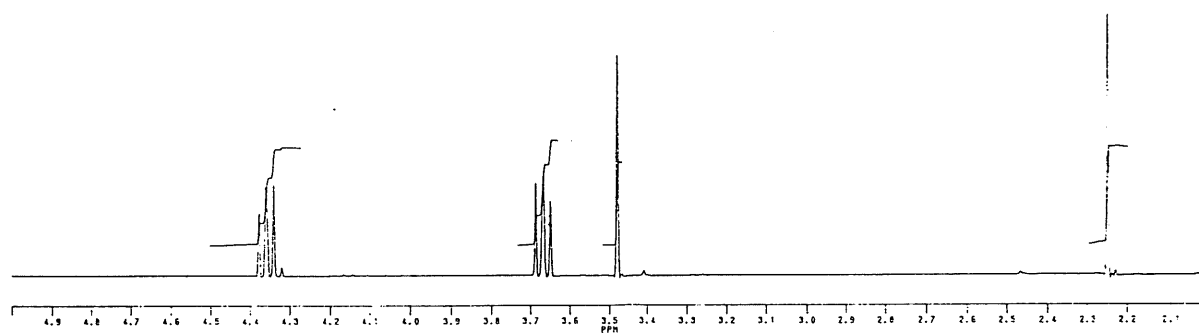
21. Konopelski, J.P.; Kasar, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 4587-4590.
Konopelski, J.P. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 975-92.
22. Chan, T.H.; Brownbridge, P.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1979**, 578-579.
23. Brassard, P.; Couturier, M.; *Synthesis*, **1994**, 7, 703-708.
24. Cameron, D.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 29, 4689-4692.
25. Tsuge, O. ; Kanemasa, S.; Sakoh, H.; Wada, E.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, 57, 3234-3241.
26. Tsuge, O. ; Kanemasa, S.; Sakoh, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 1869-1876.
27. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Sakoh, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 3312-3319.
28. Simchen, G.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 839-845.
29. Chan, T.-H.; Brownbridge, P.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 3423-3426.
30. Diels, O.; Alder, K.; Naujoks, E.; *Ber.*, **1929**, 62, 554.
31. Belleau, B.; Honek, J.; Mancini M.; *Synth. Comm.*, **1984**, 14, 483-491.
32. Spino, C.; Rapport Final de Post-Doctroat 1^{ière} partie: *General Strategy for the total synthesis of Quassinoids* , **1988-1990**, Université de Sherbrooke.
33. Belleau, M.; Honek, J.F.; Manchi, M.L.; *Synth. Comm.*, **1984**, 14, 483.
McIntosh, J.M.; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4432-4433.
34. Deslongchamps, P; Dory, Y.; *Heterocycles*, **1996**, 42, 617.
35. Kawai, M., Iwai, K.; Kosugi, H.; Uda, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, 50, 242-247.
36. Sweeney, J.B.; Hollingworth, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7049-7052.
37. Stille, J.K.; Labadie, J.; Tueting, D.; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4634-4642.
38. Chen, B-C.; *Heterocycles*, **1991**, 32, 31.
39. Schlessinger, H.; Quesada, M.L.; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2, 346-347.
40. Fukumoto, K.; Toyota, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 52, 10347-10362.
41. Lawton, R.G.; Eberle, M. ; *Helvetica*, **1988**, 17, 1974-1982.
42. Yonemitsu, O.; Sugano, K.; Yoshioka, K.; *Org. Synth.*, **1984**, 43, 198-202.
43. Boukouvalas, J.; Jefford, C.; Jaggi, D.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1595-1596.
44. Meyers, A.I.; Resek, J. E.; *Tel. Lettt.*, **1995**, 36, 7051-7054.

ANNEXE 1: LISTE DES SPECTRES RMN ^1H ET RMN ^{13}C

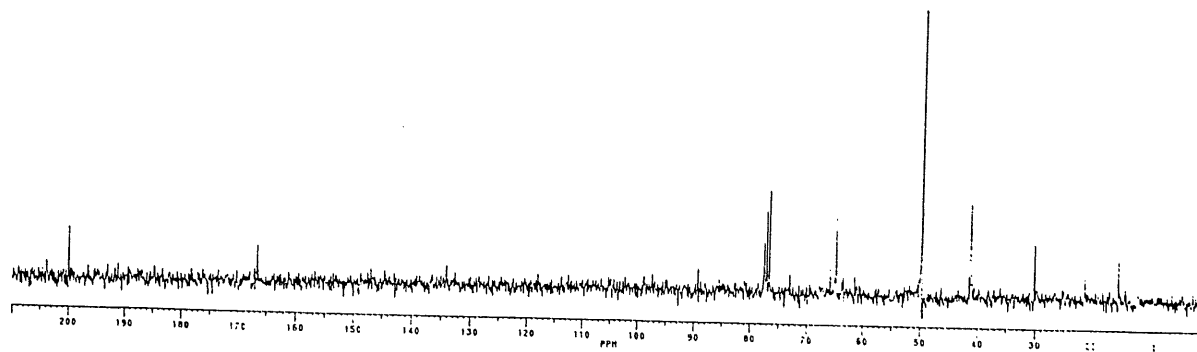
RMN ^1H RMN ^{13}C 

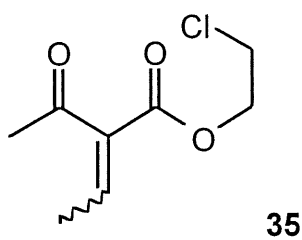
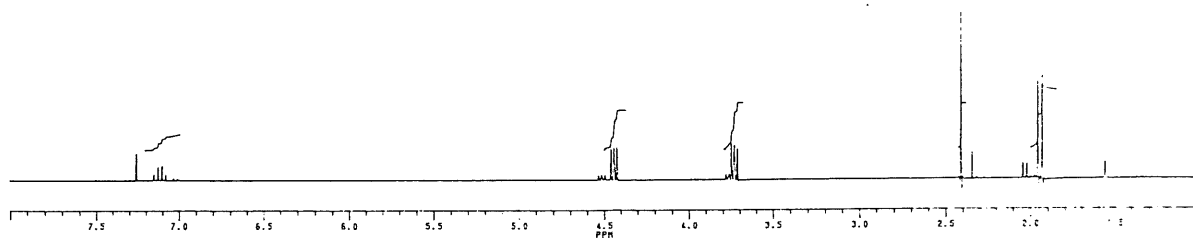
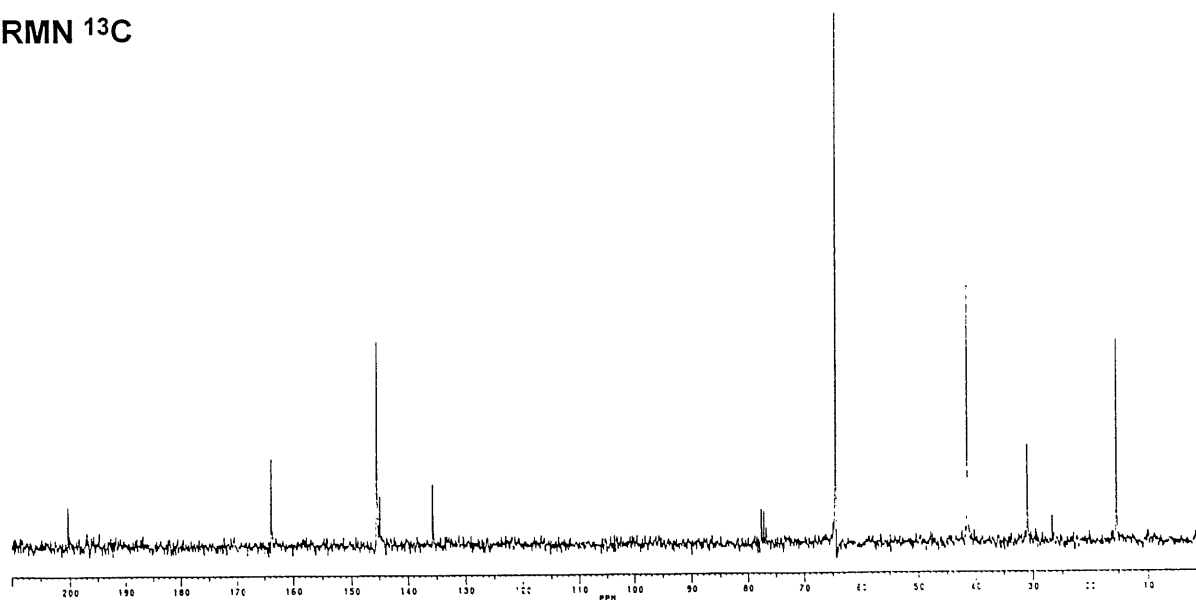


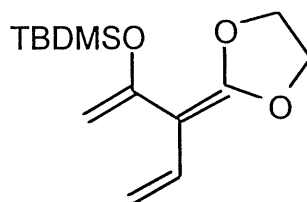
RMN ^1H



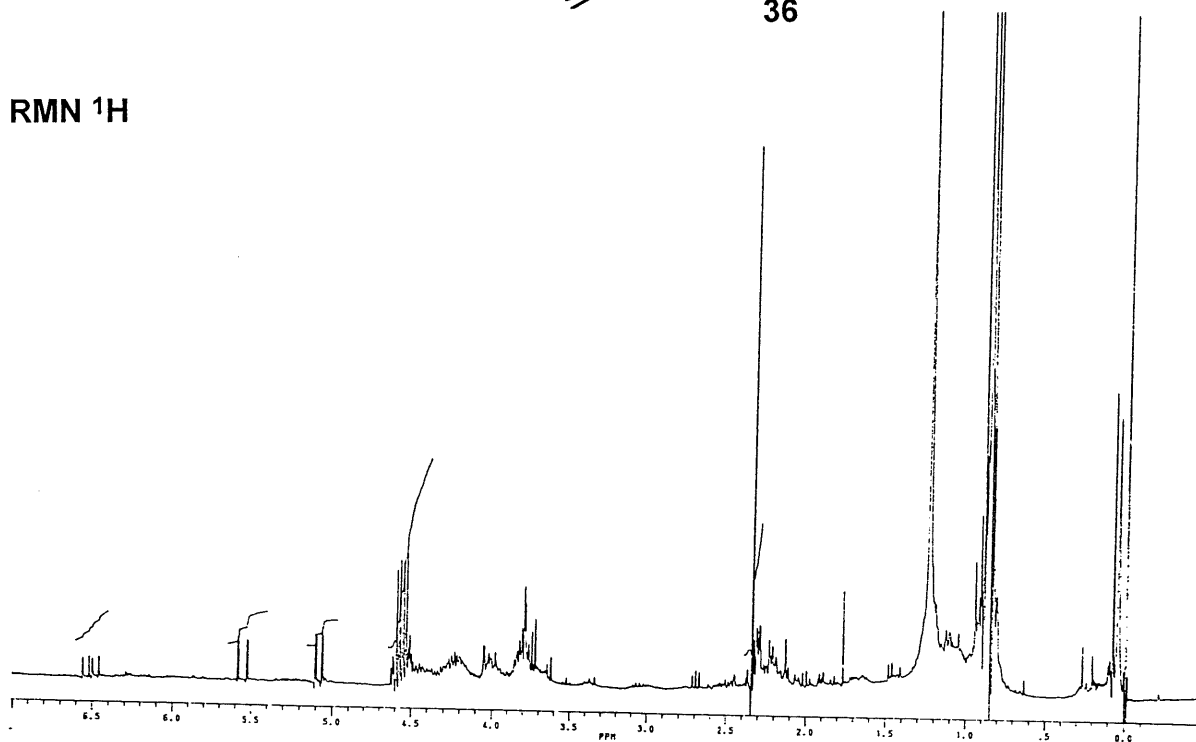
RMN ^{13}C

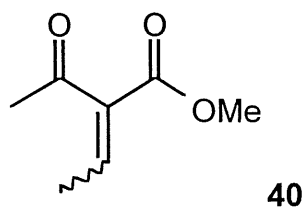


RMN ^1H RMN ^{13}C 

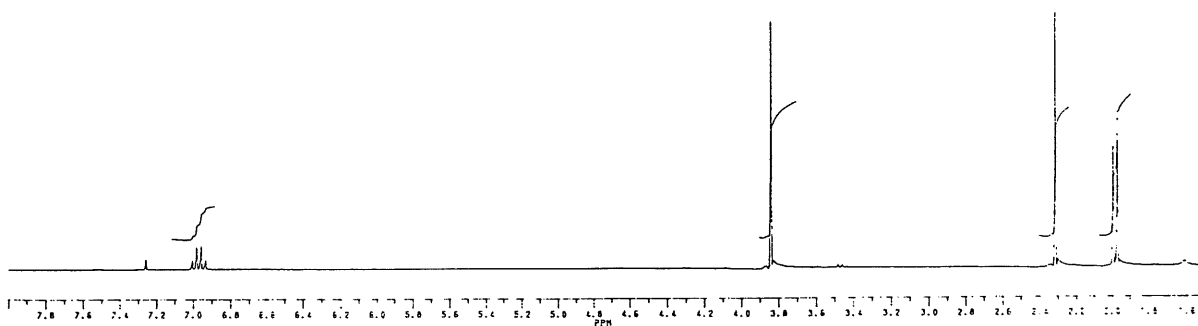


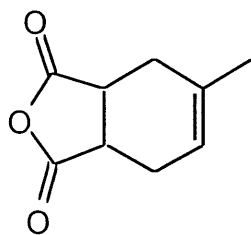
36

RMN ^1H 

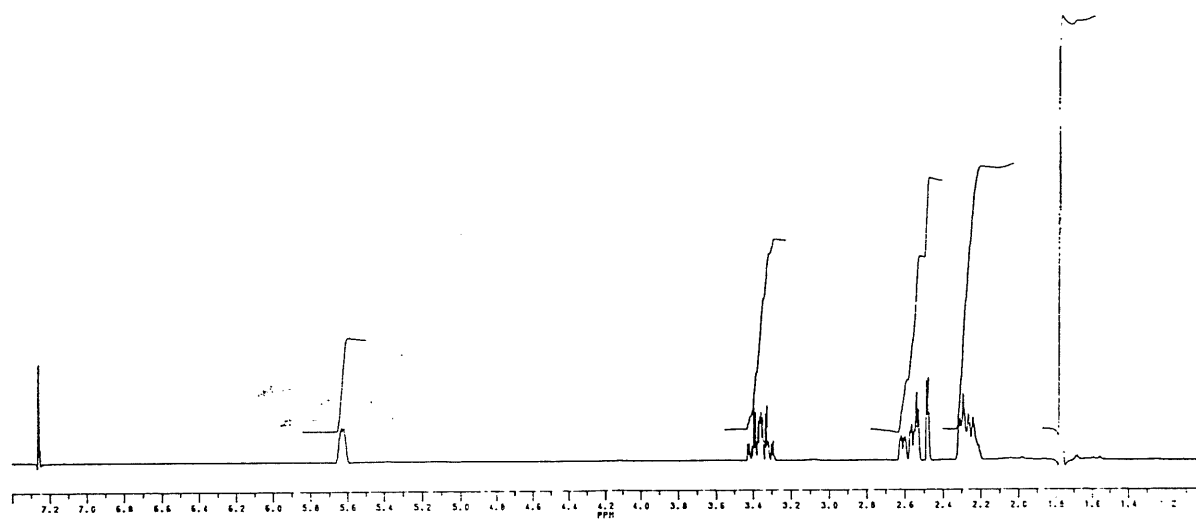
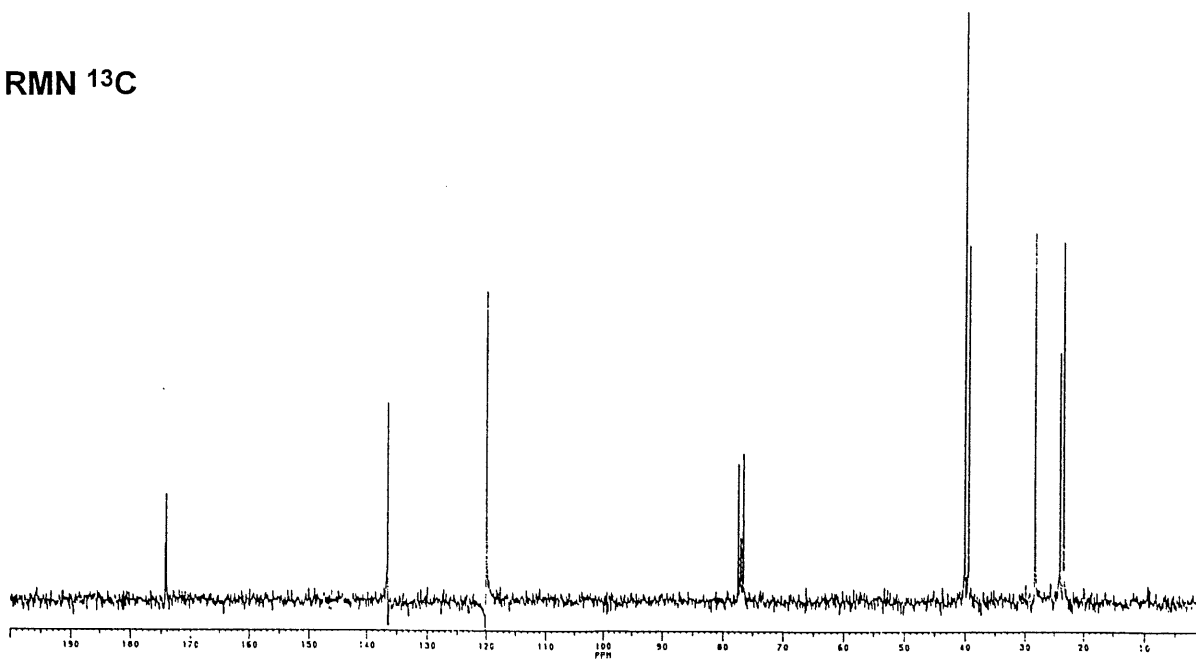


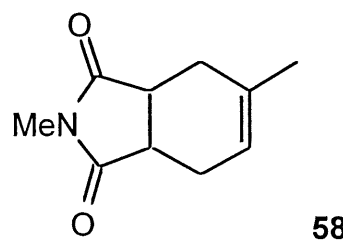
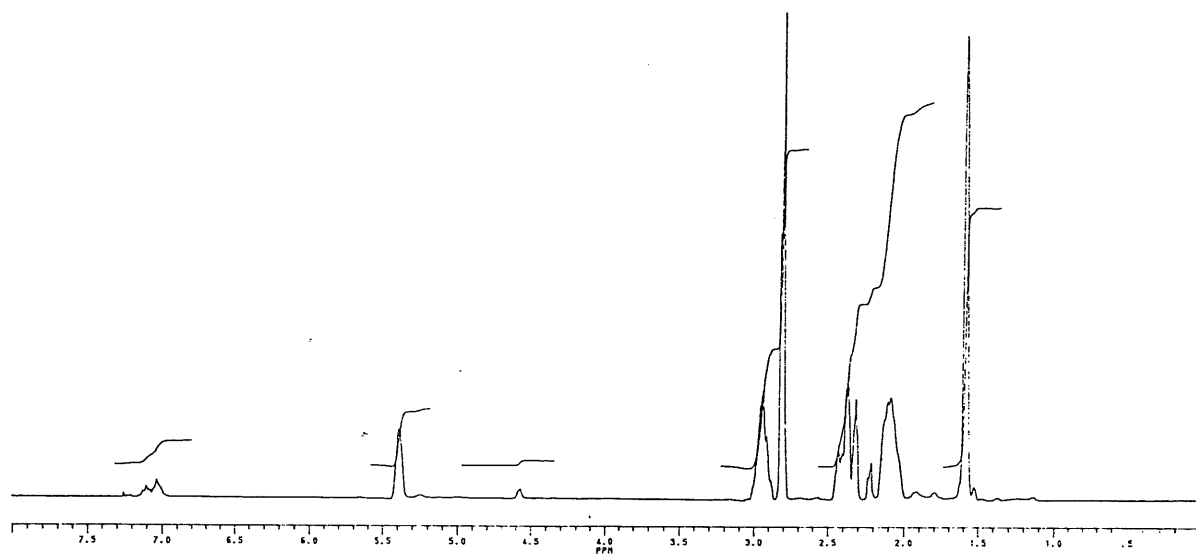
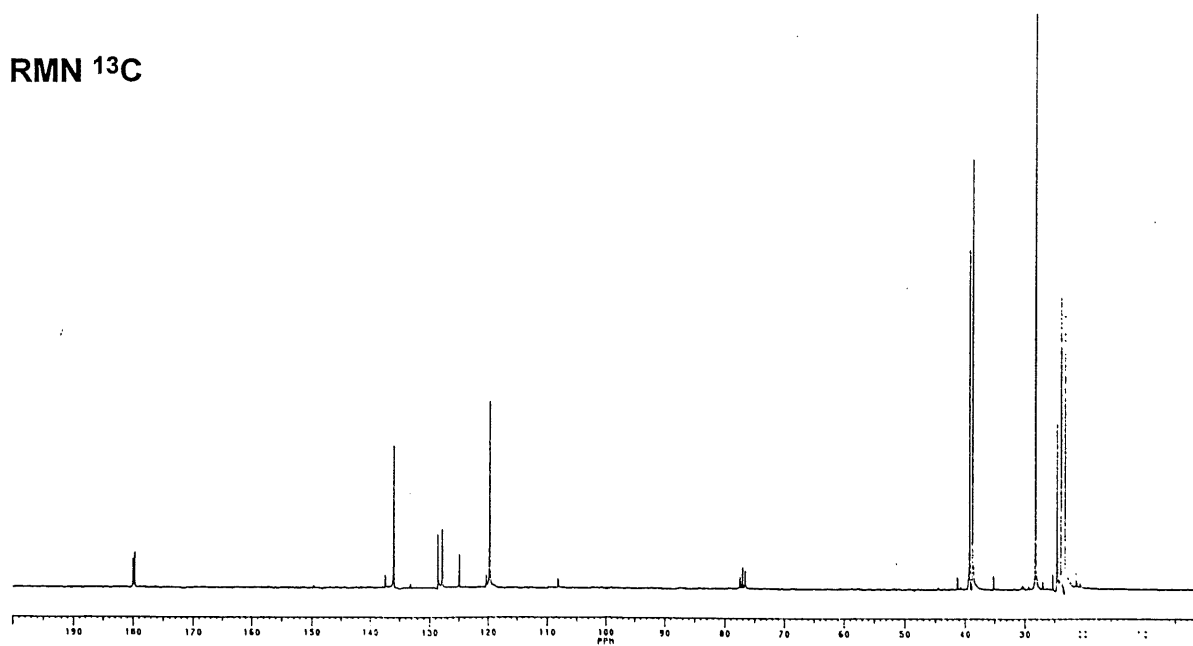
RMN ^1H

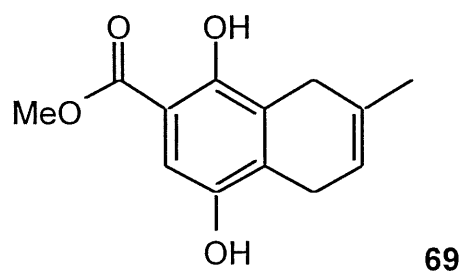
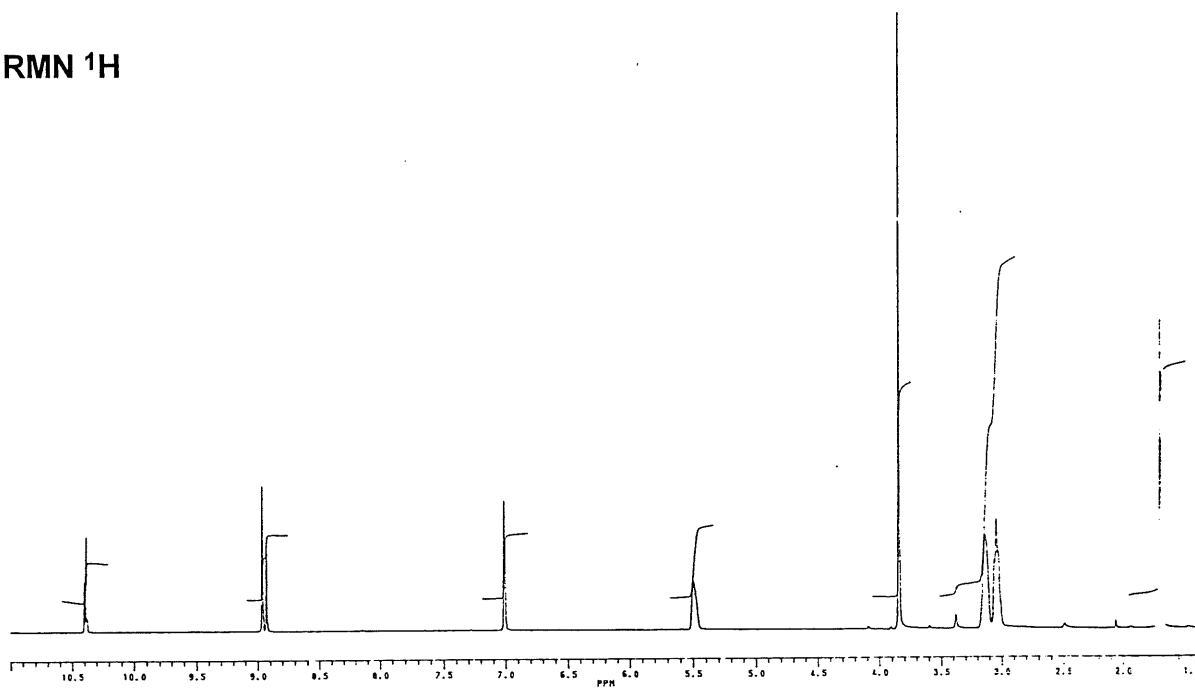
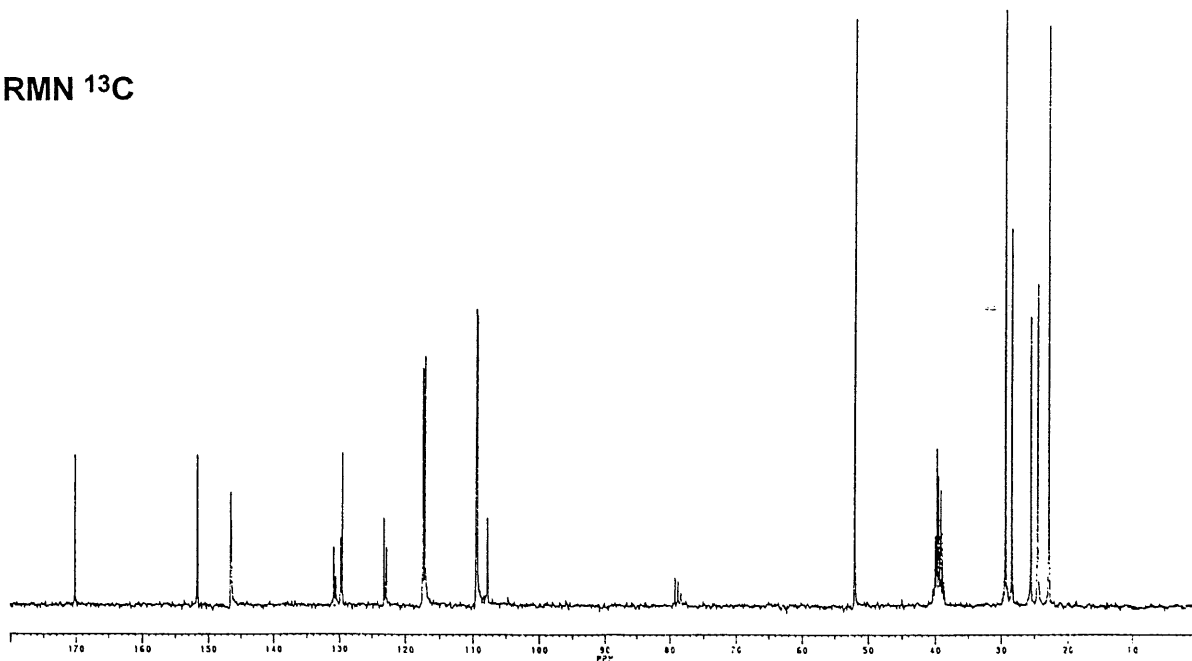


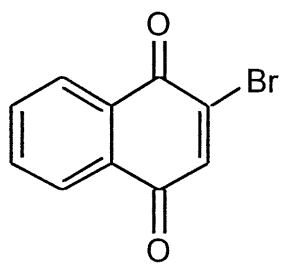


57

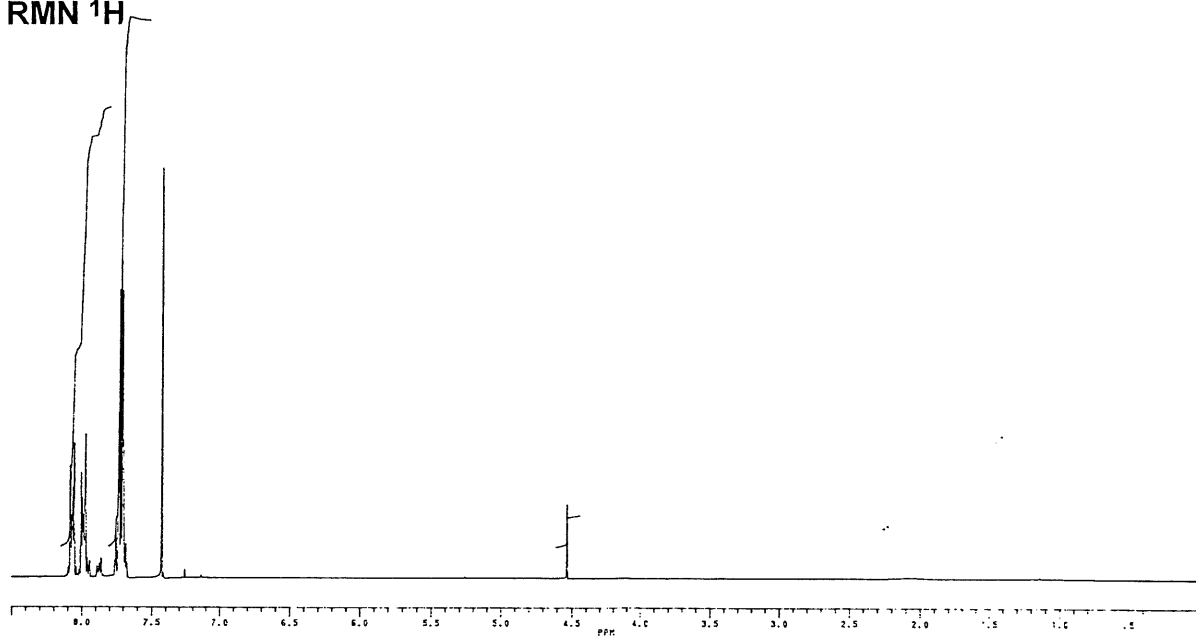
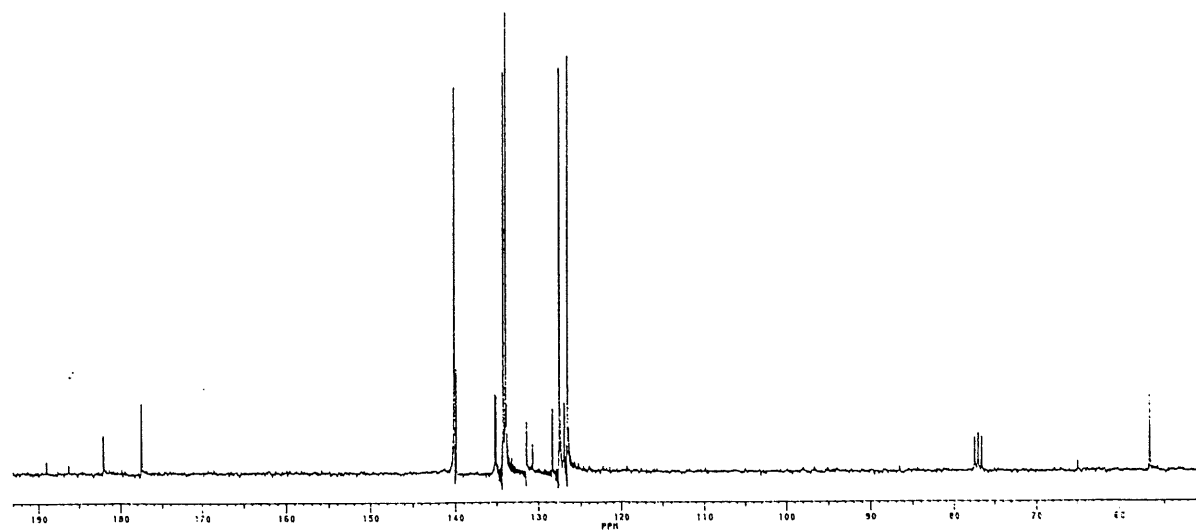
RMN ^1H RMN ^{13}C 

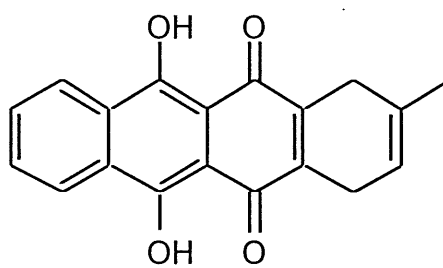
RMN ^1H RMN ^{13}C 

RMN ^1H RMN ^{13}C 

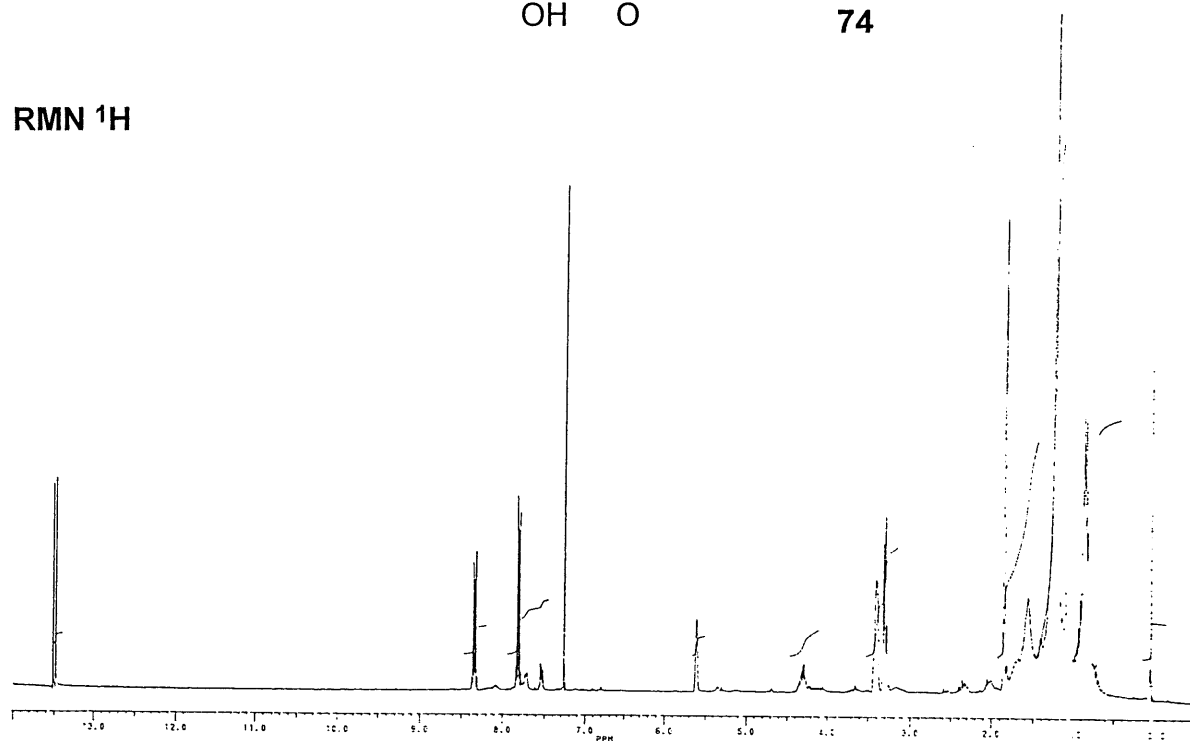
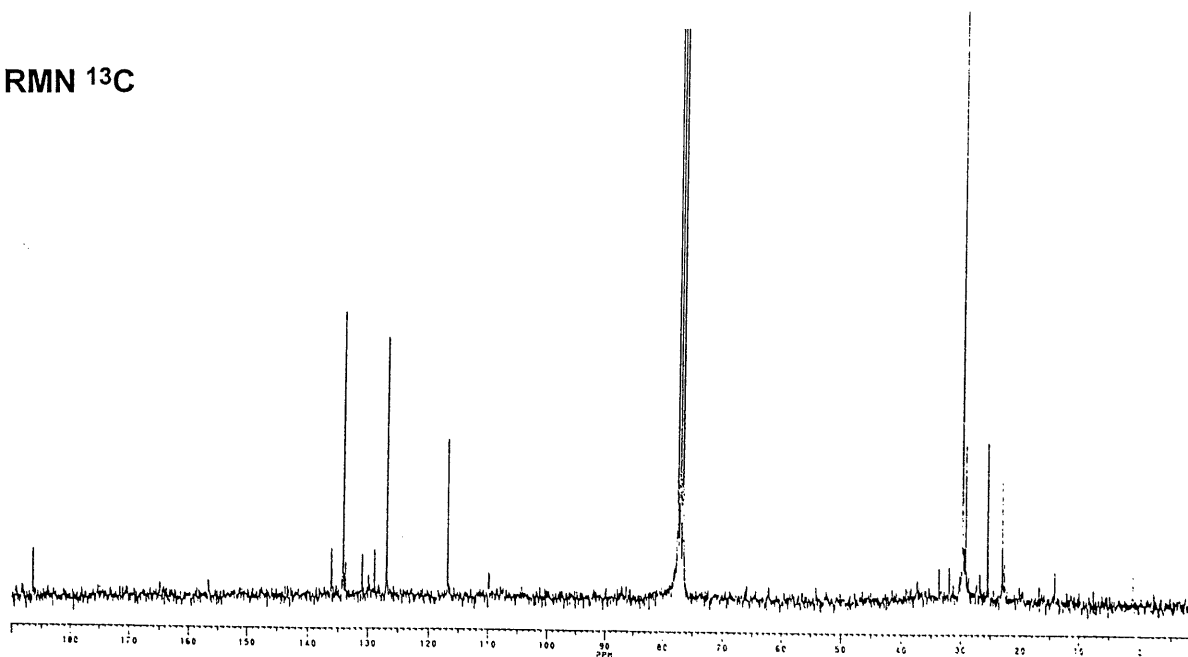


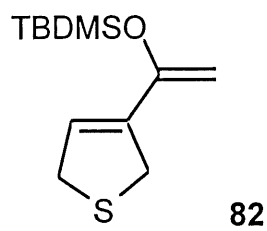
70

RMN ^1H RMN ^{13}C 

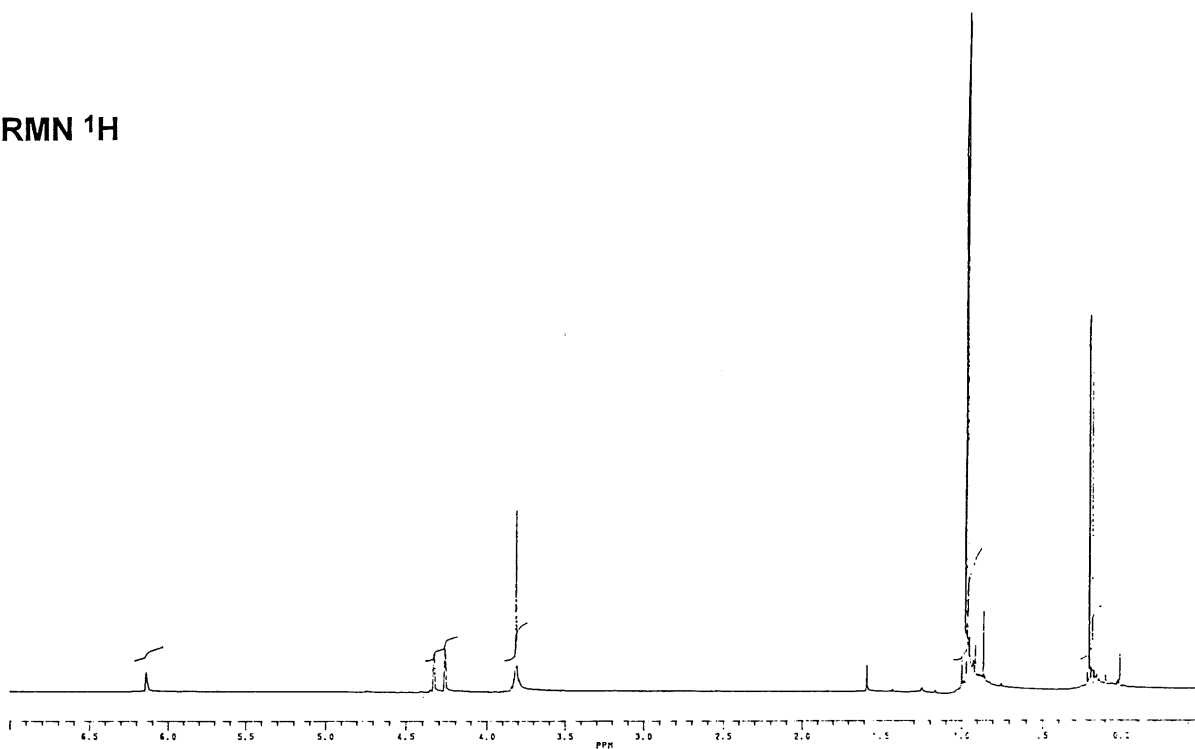


74

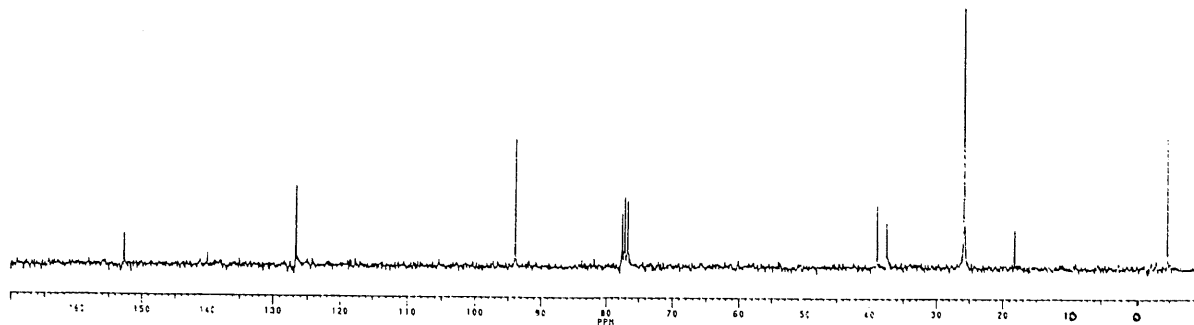
RMN ^1H RMN ^{13}C 

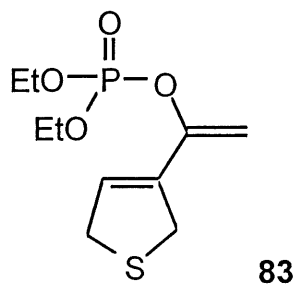
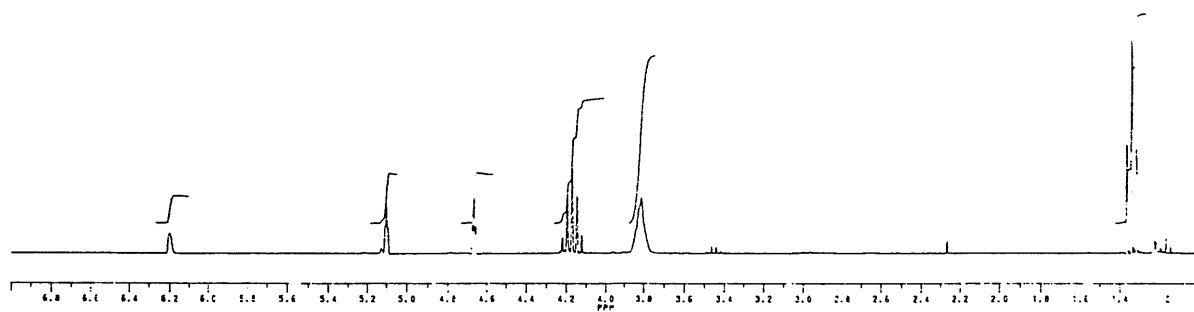
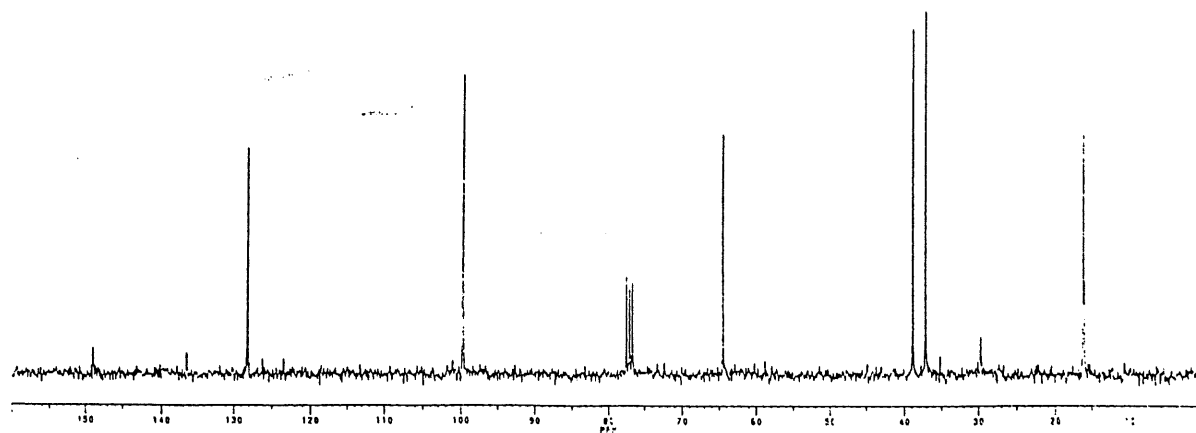


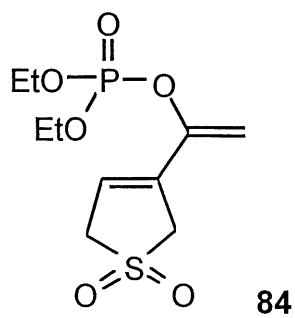
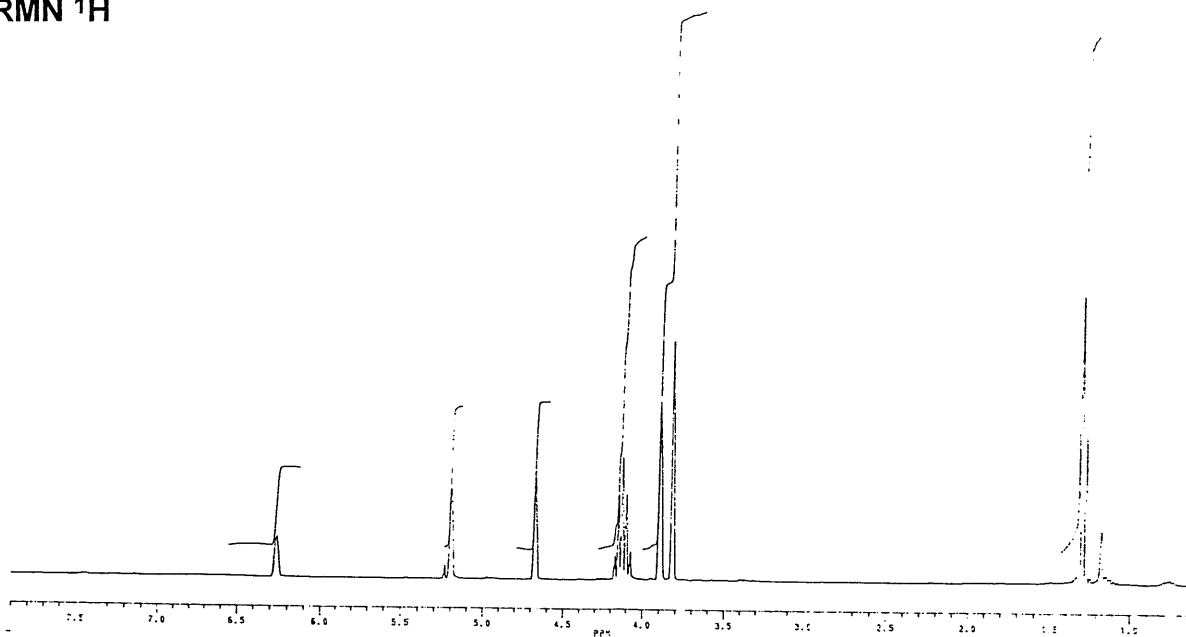
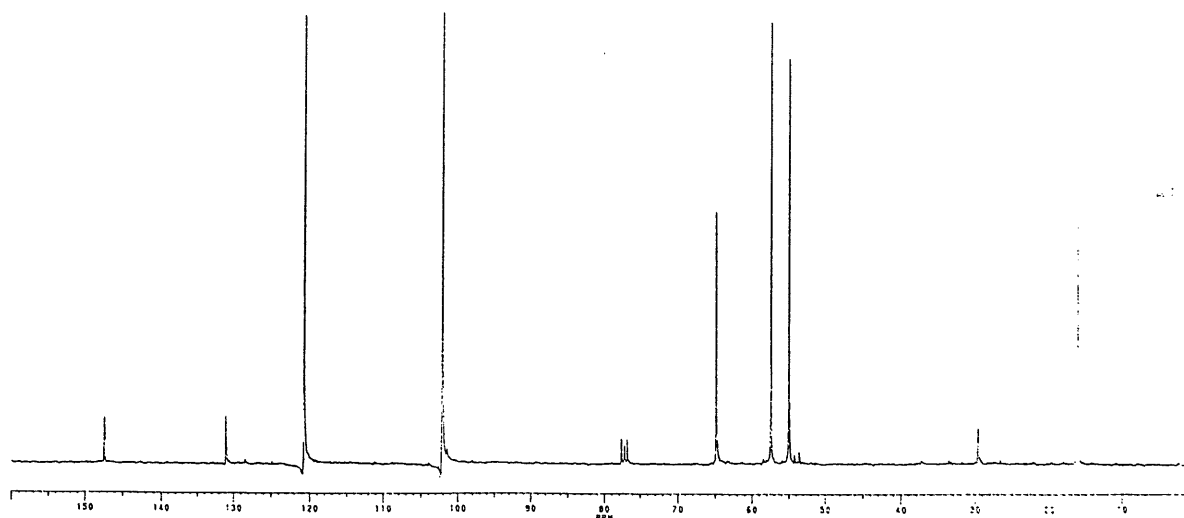
RMN ^1H

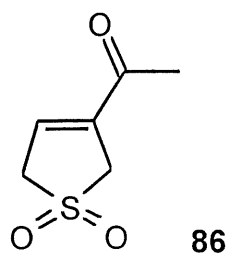


RMN ^{13}C

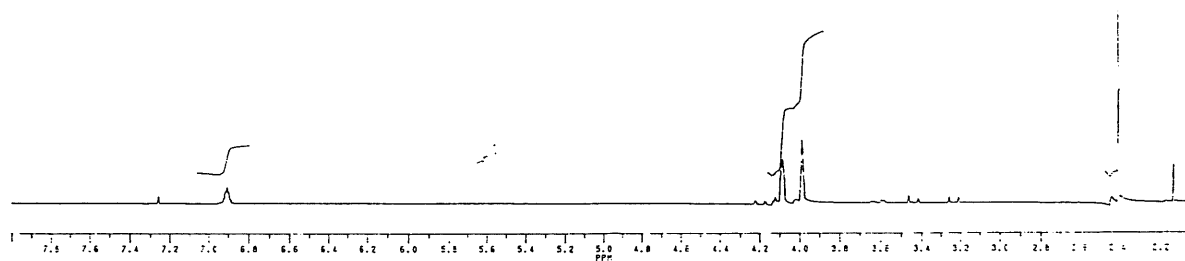


RMN ^1H RMN ^{13}C 

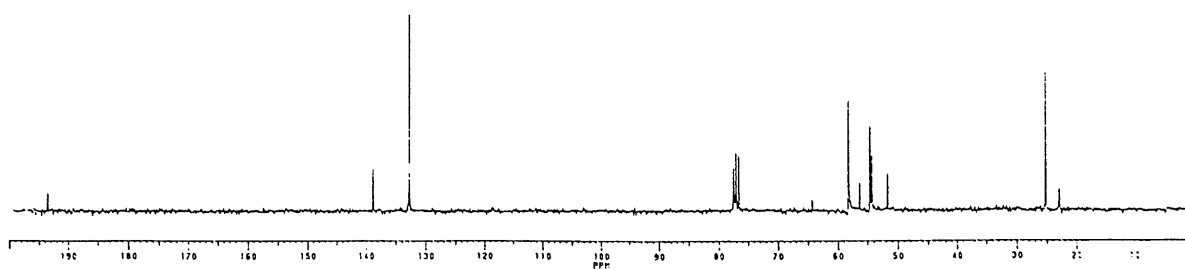
RMN ^1H RMN ^{13}C 

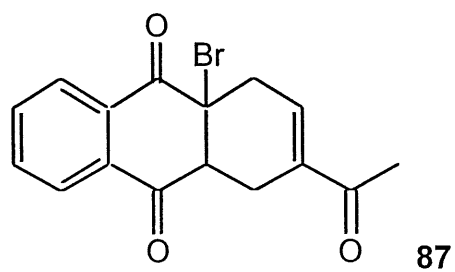


RMN ^1H

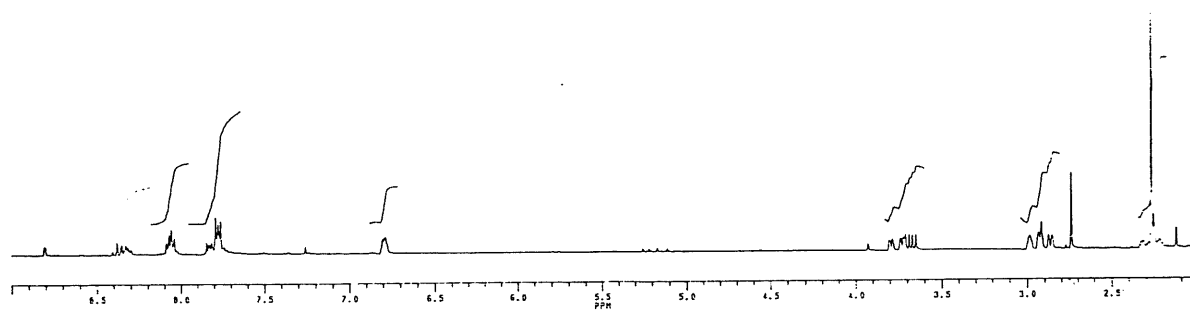


RMN ^{13}C

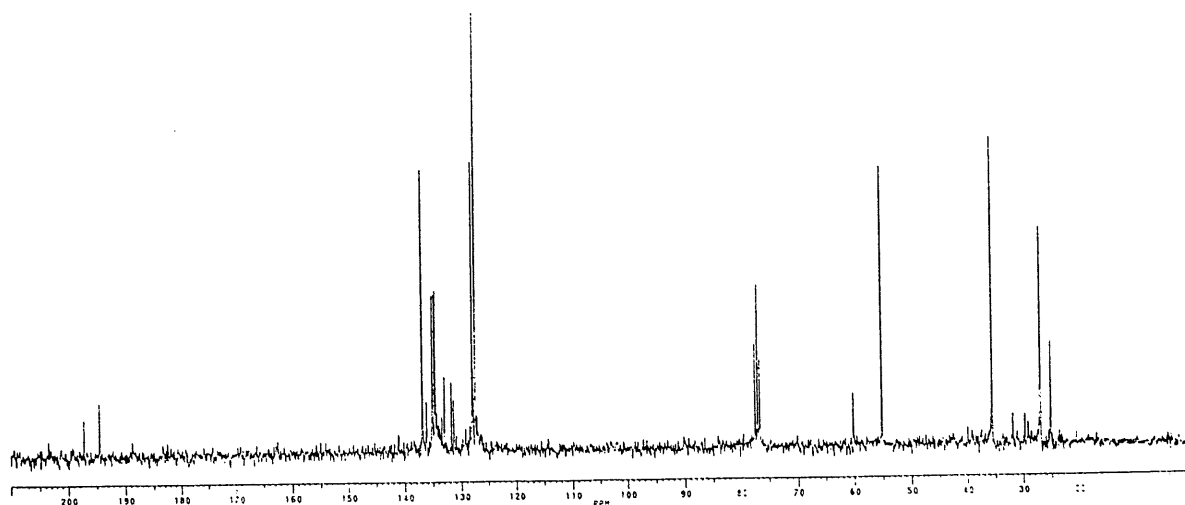


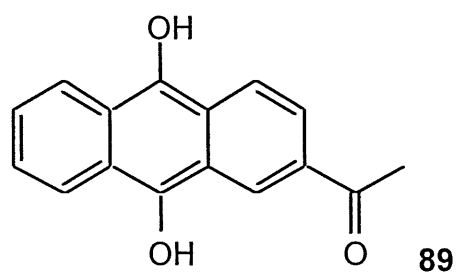


RMN ^1H

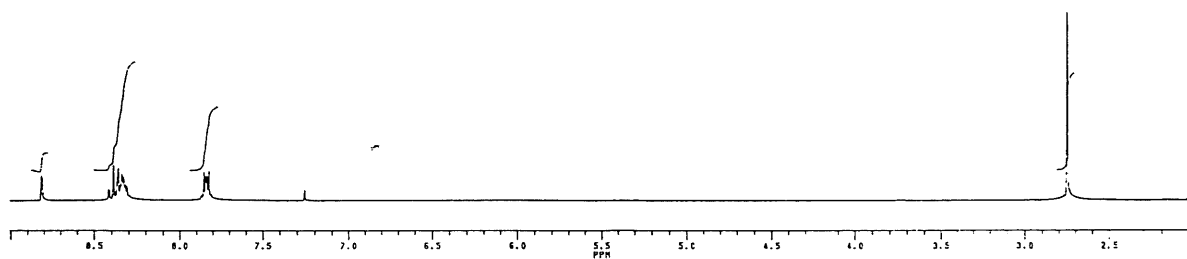


RMN ^{13}C

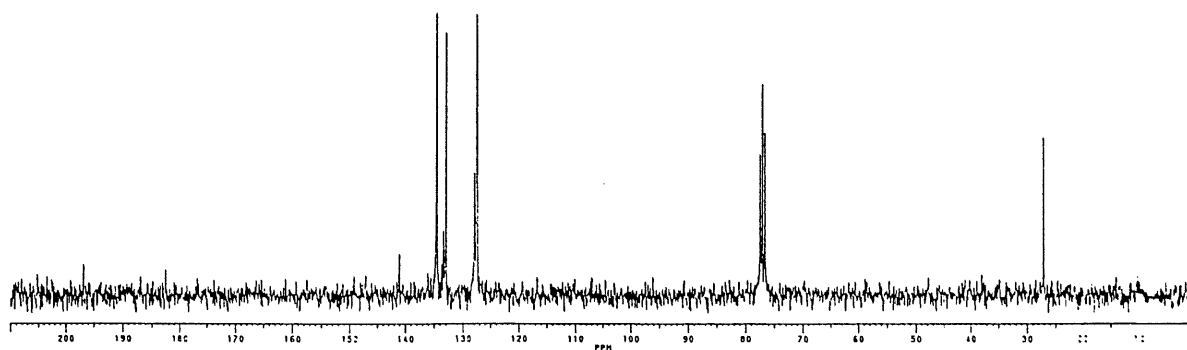


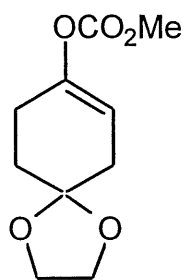


RMN ^1H

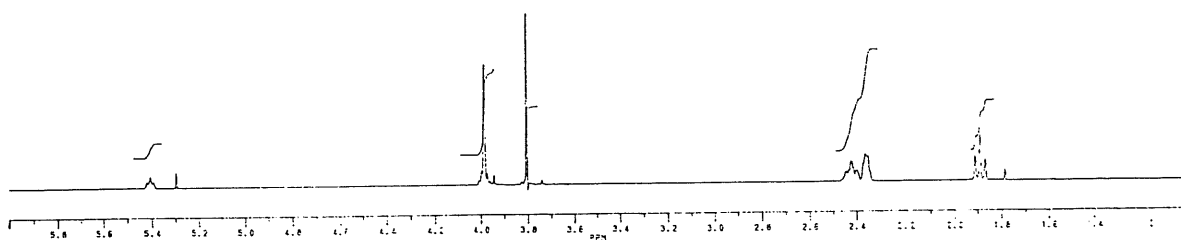
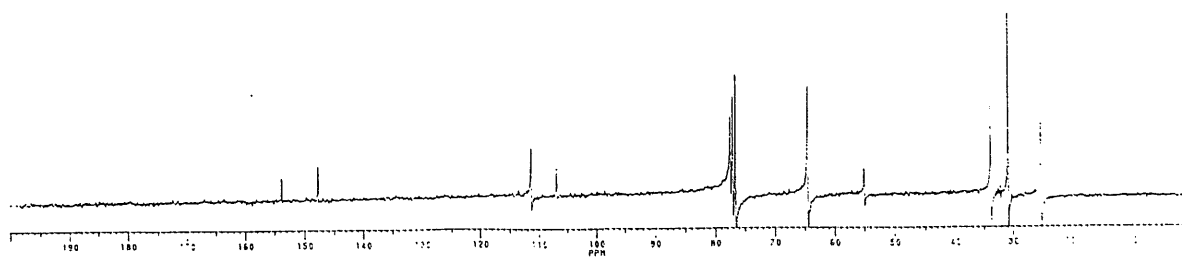


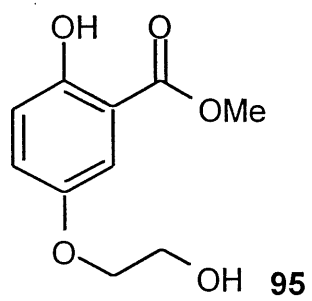
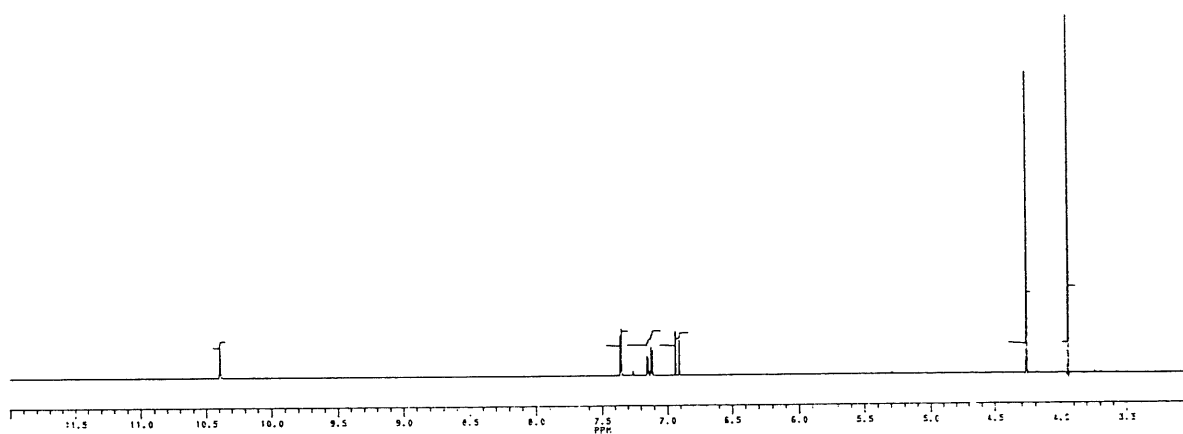
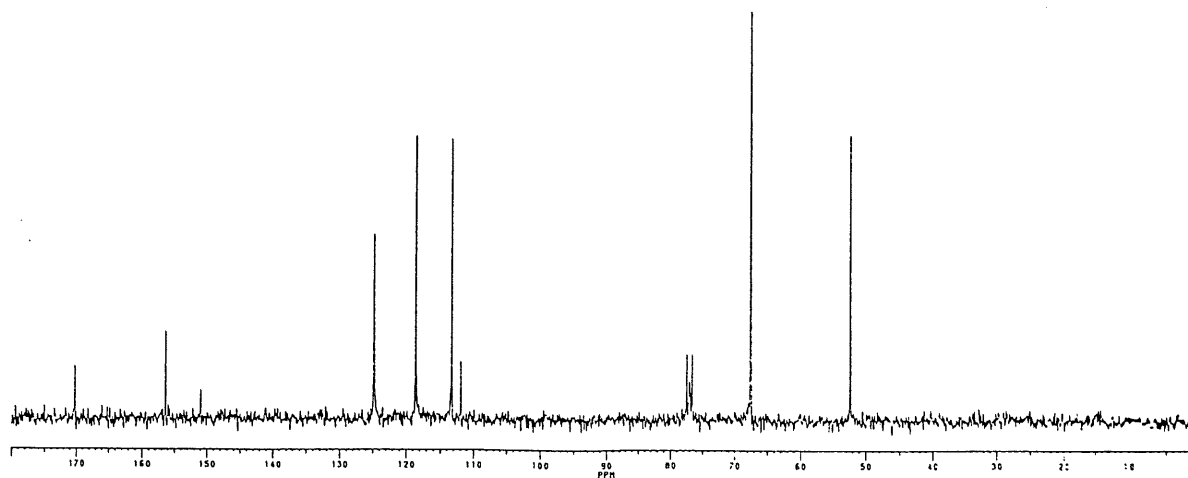
RMN ^{13}C

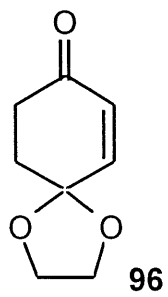




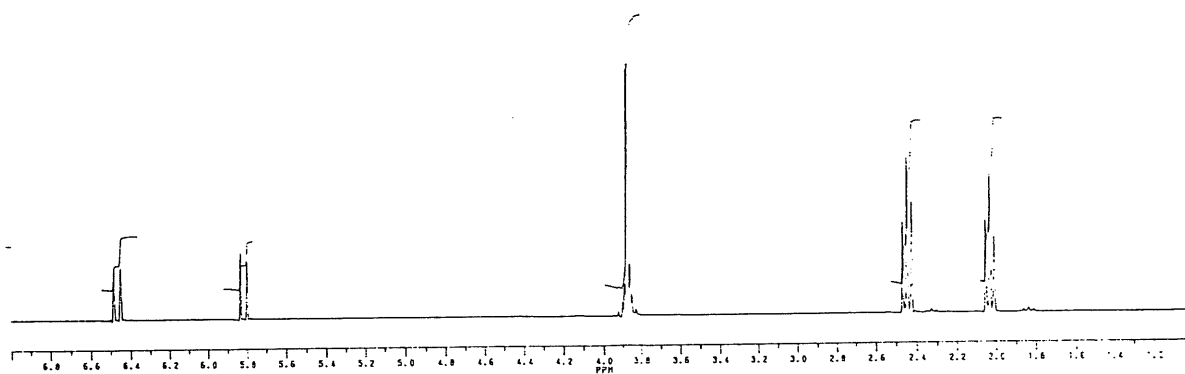
91

RMN ^1H RMN ^{13}C 

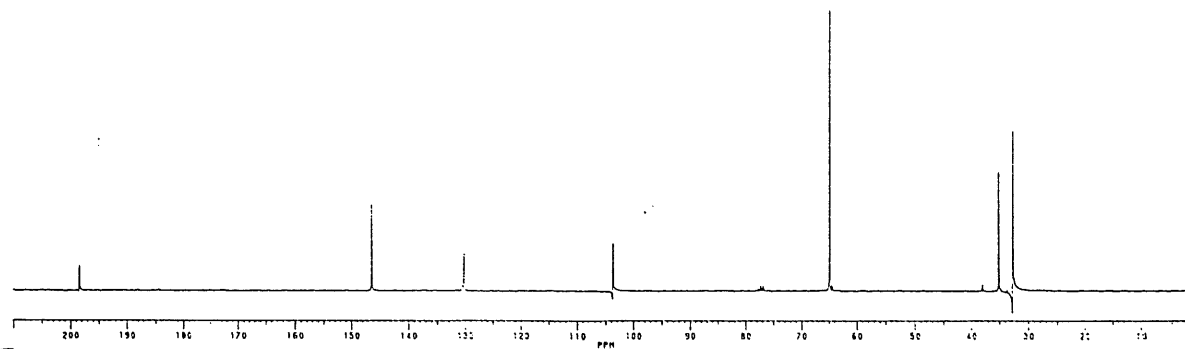
RMN ^1H RMN ^{13}C 

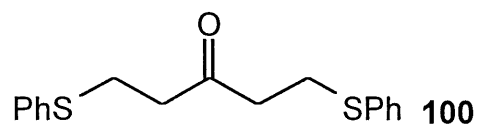


RMN ^1H

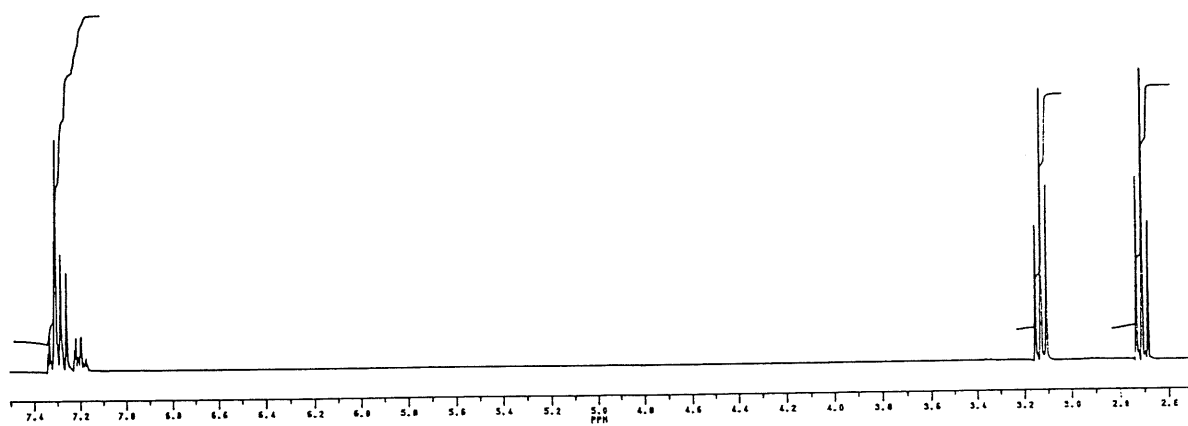


RMN ^{13}C

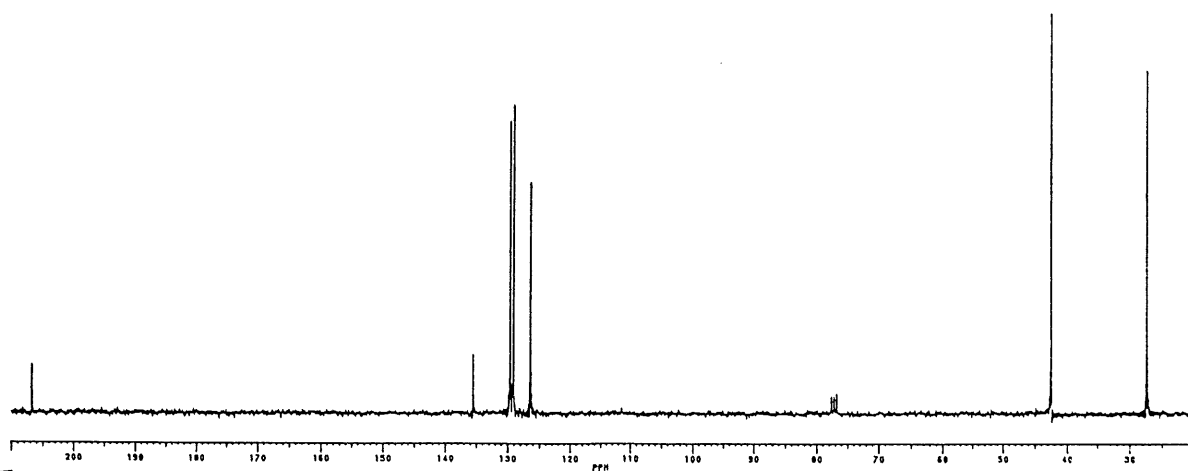


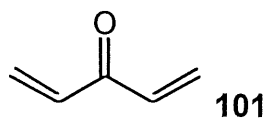
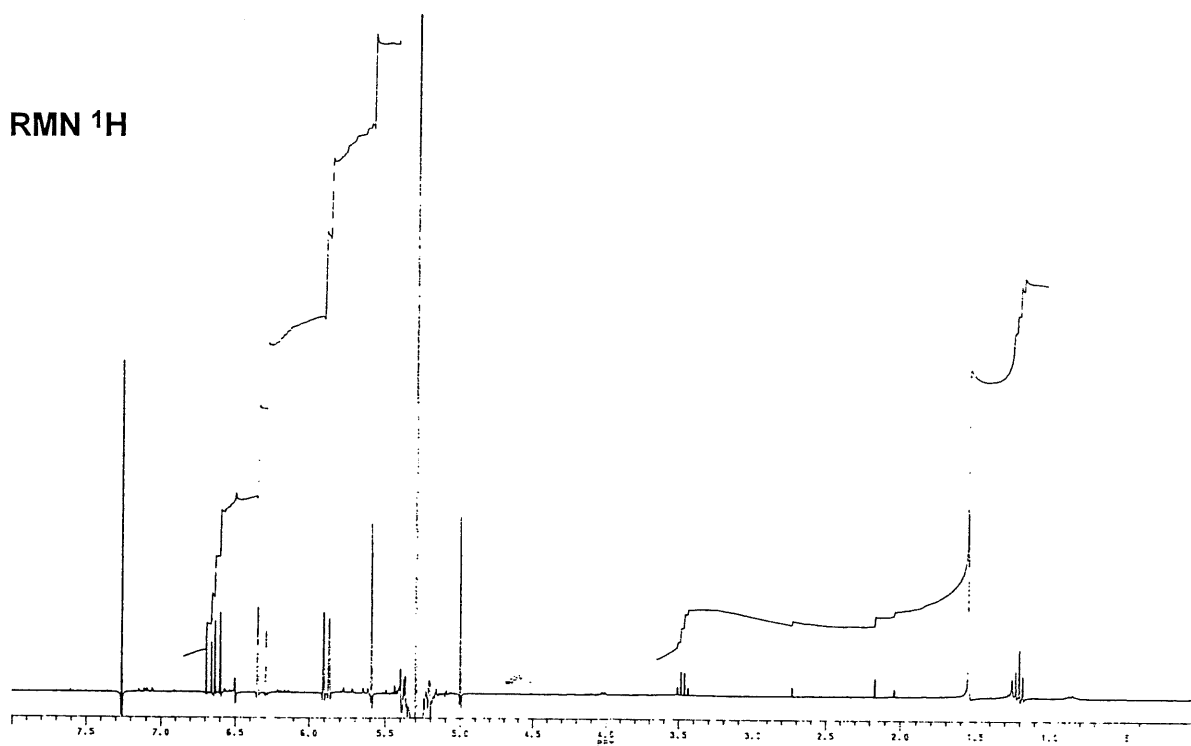


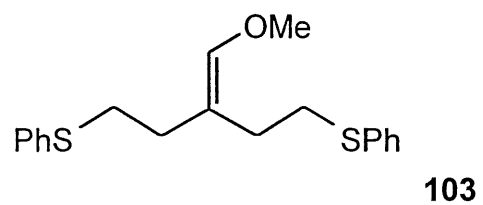
RMN ^1H



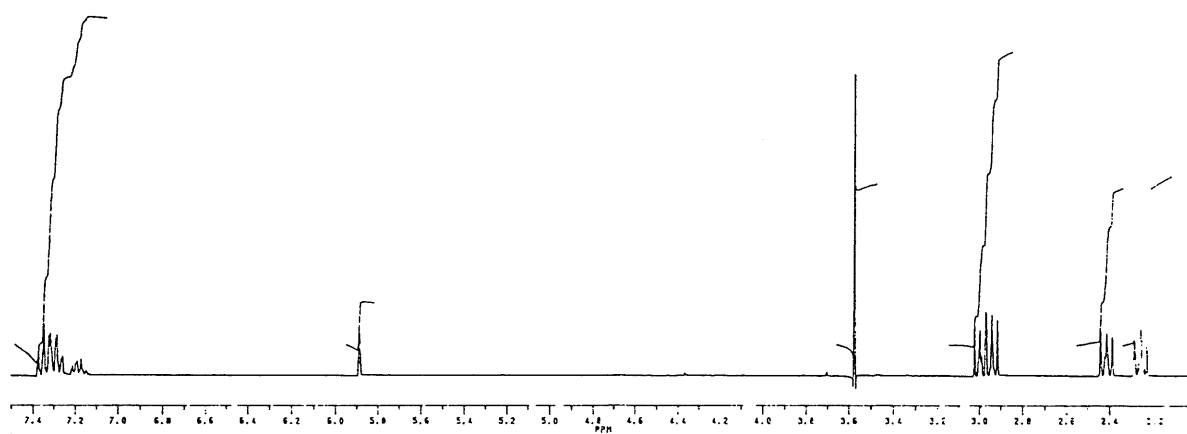
RMN ^{13}C



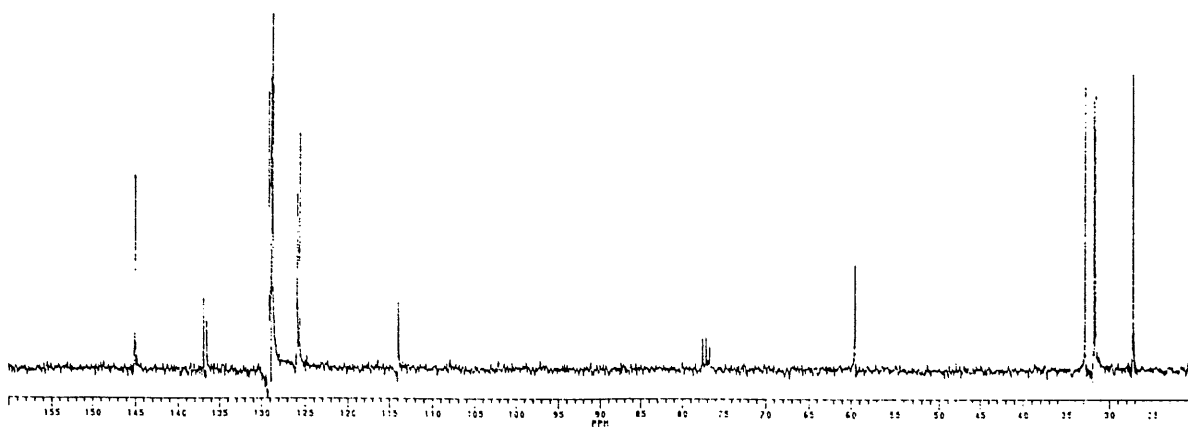
RMN ^1H 

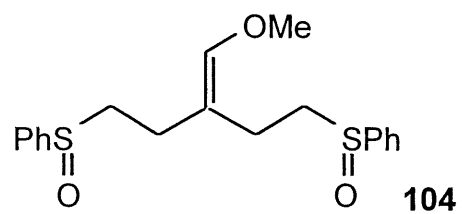
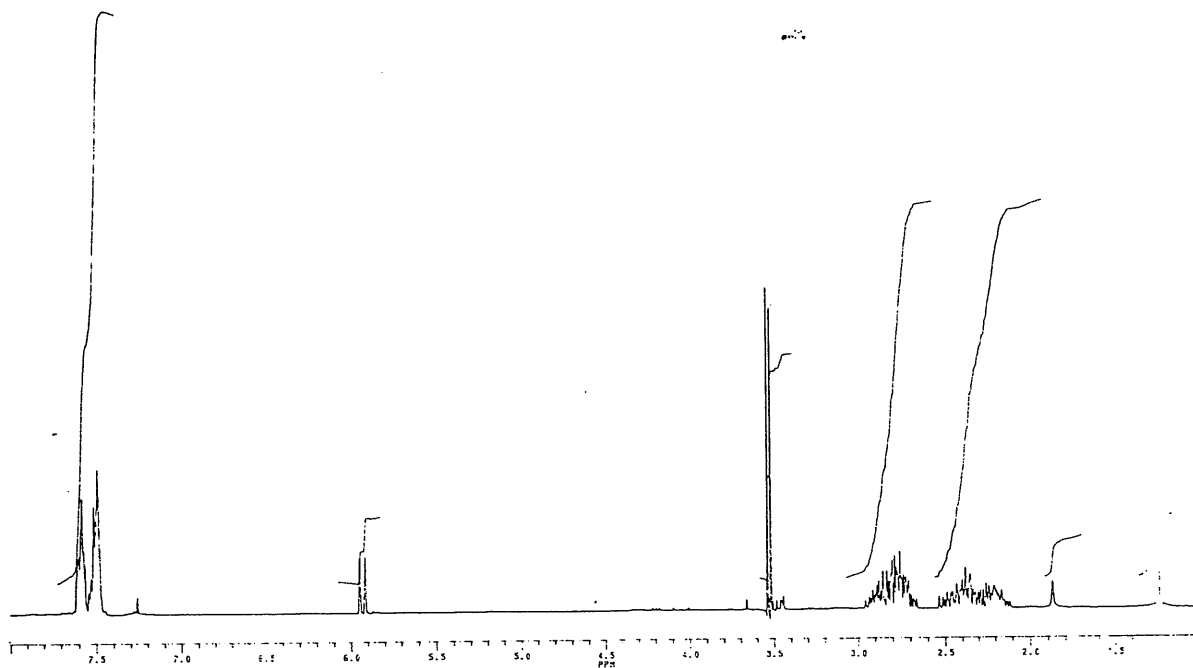
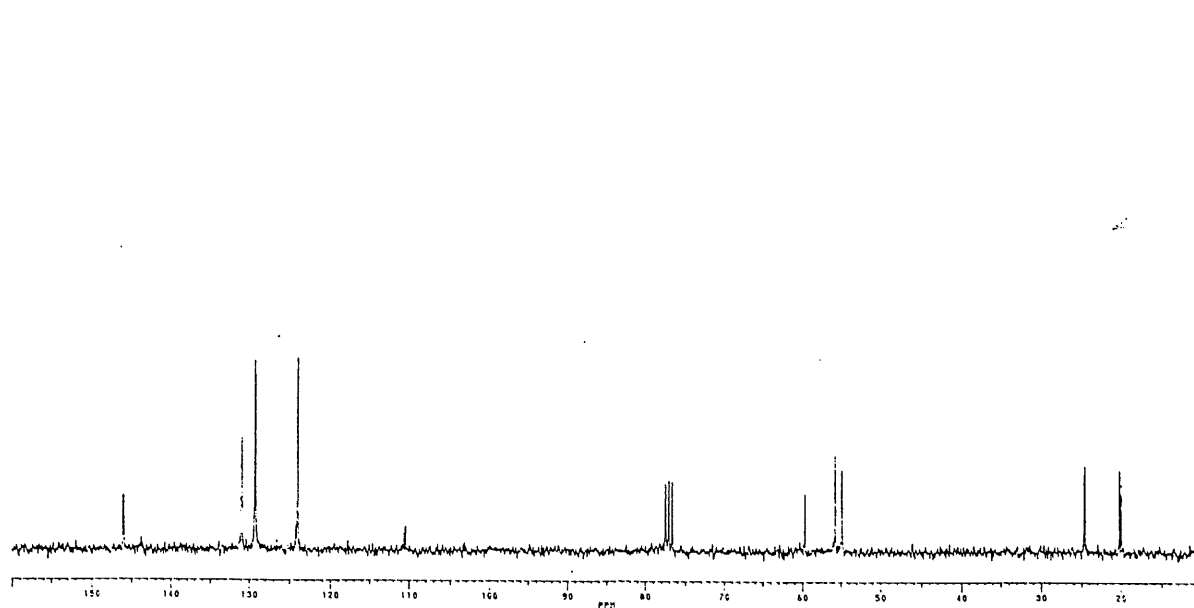


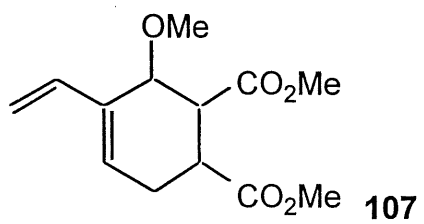
RMN ^1H



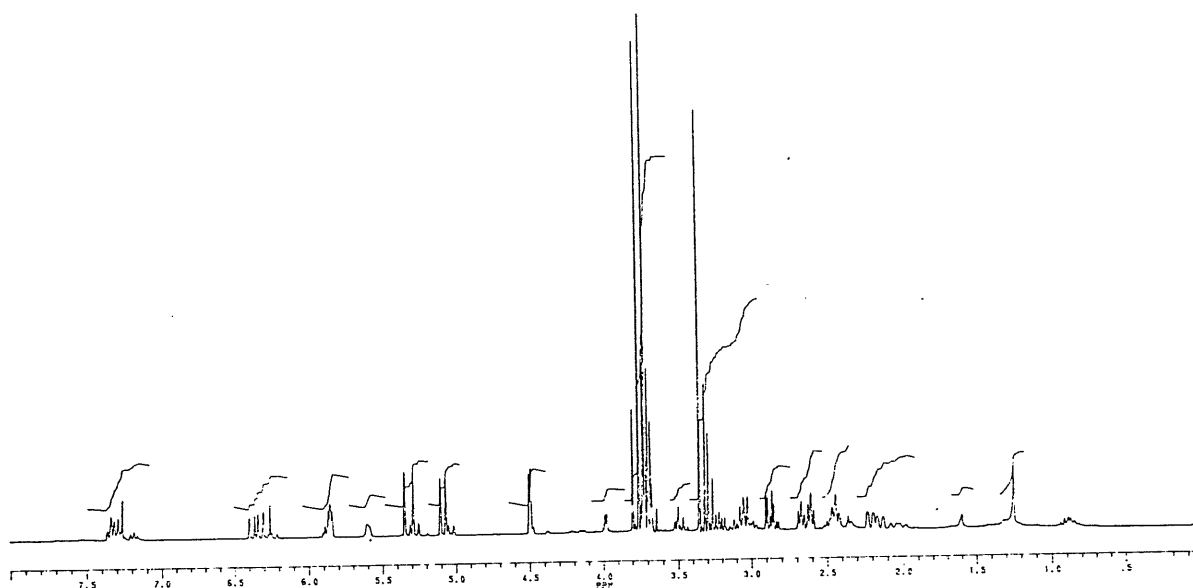
RMN ^{13}C

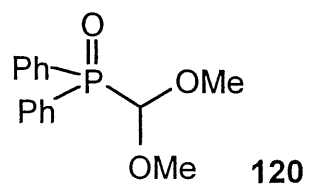


RMN ^1H RMN ^{13}C 

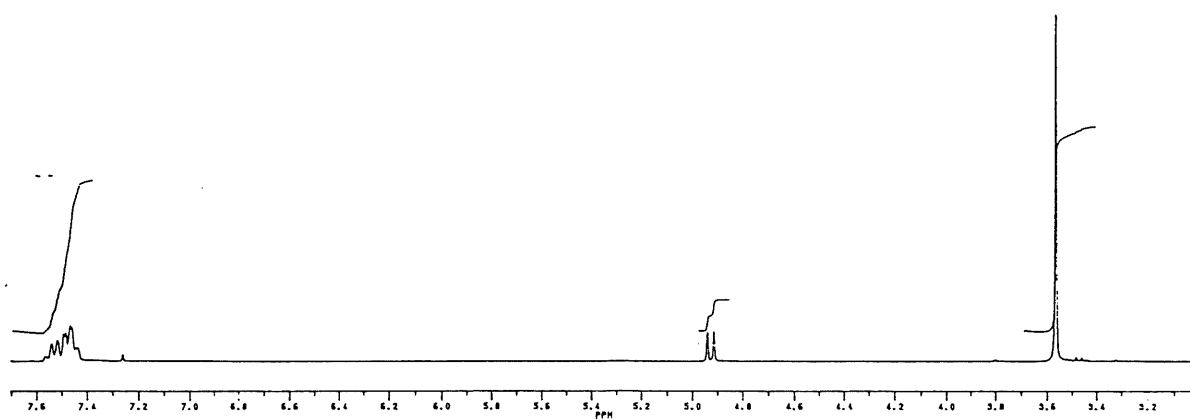


RMN ^1H

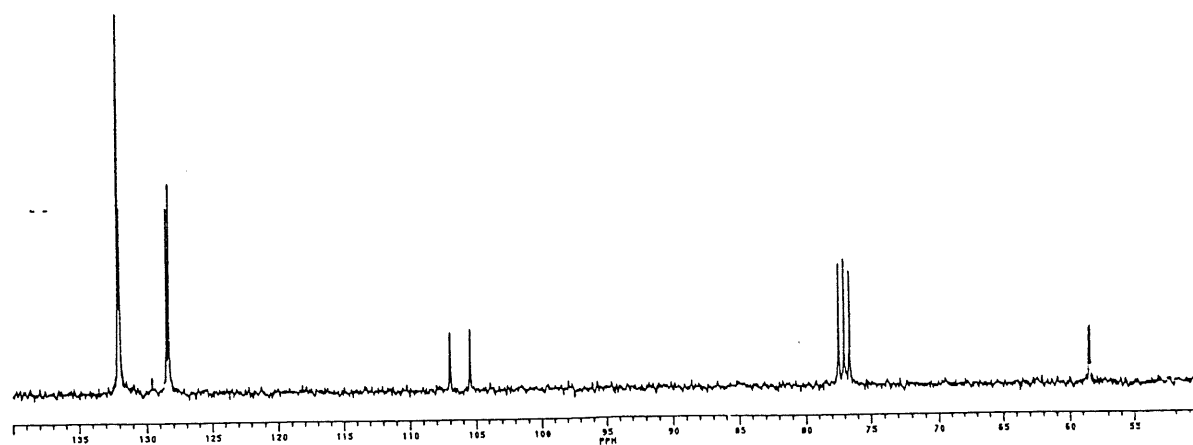


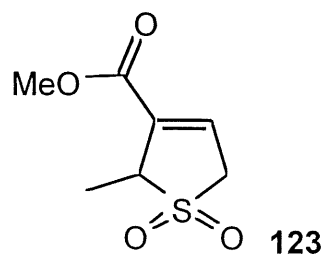
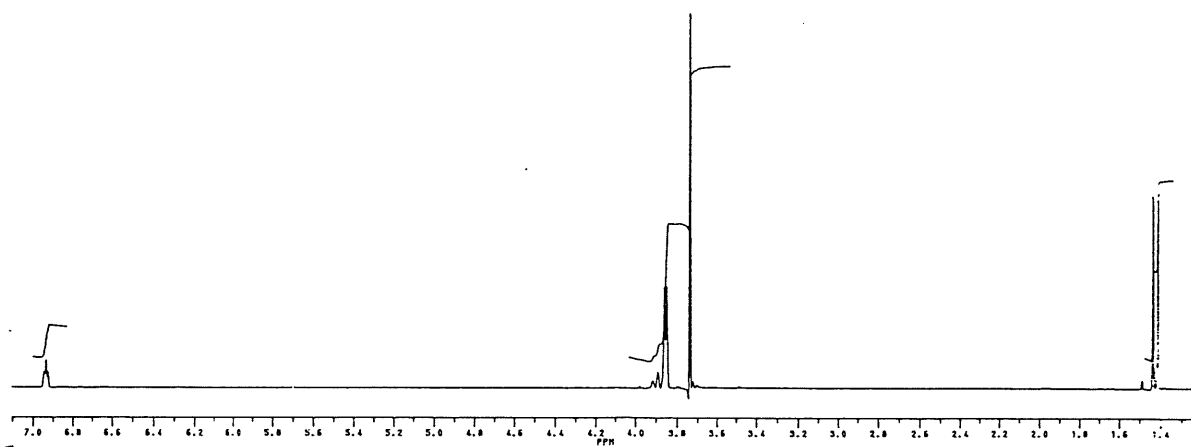
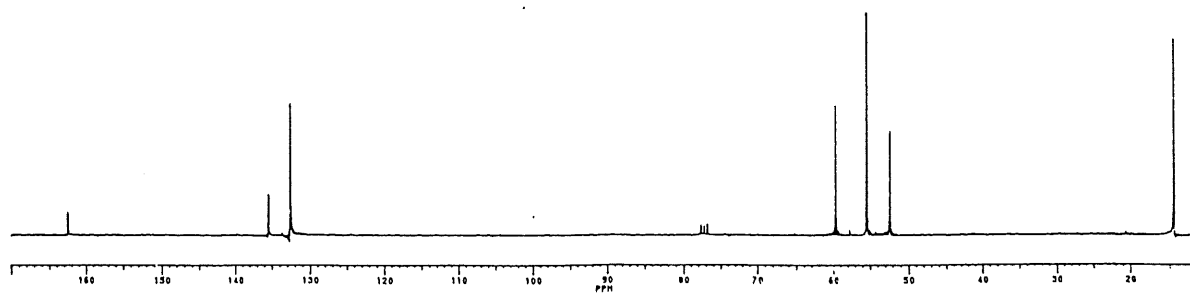


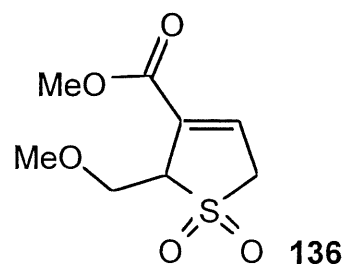
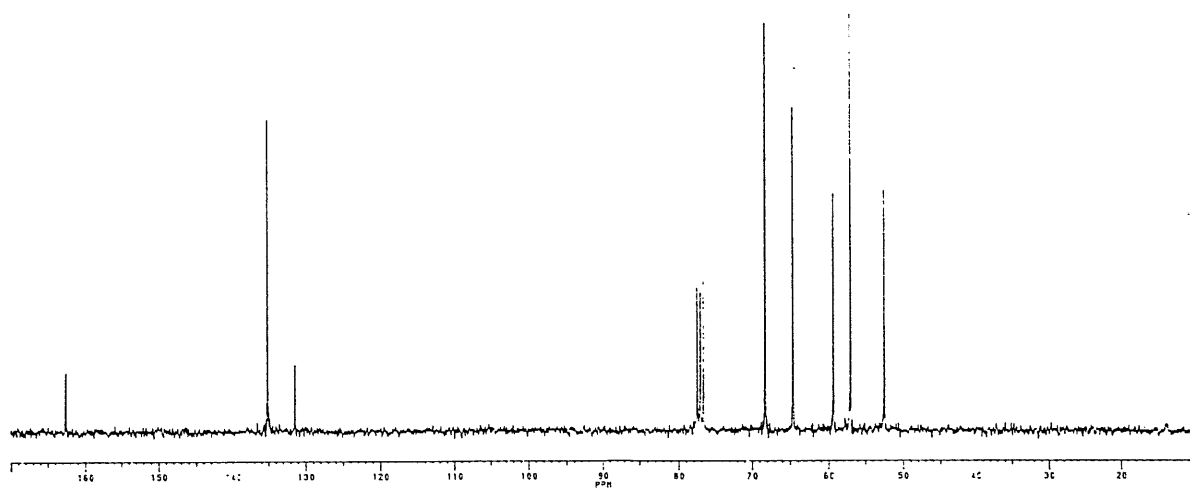
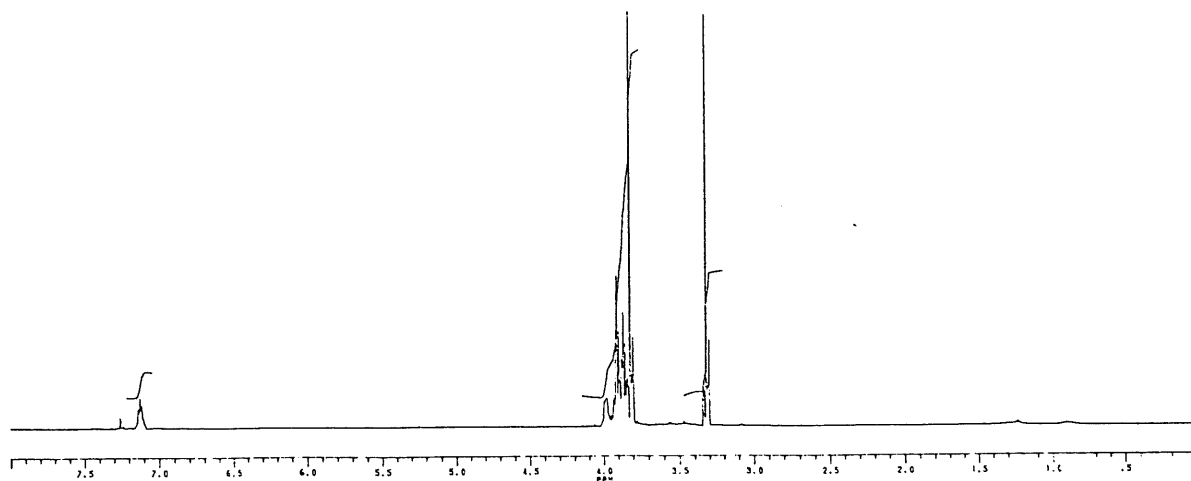
RMN ¹H

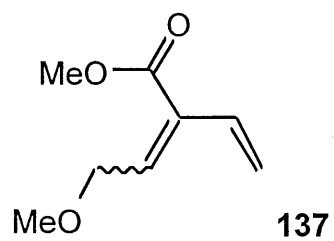


RMN ¹³C

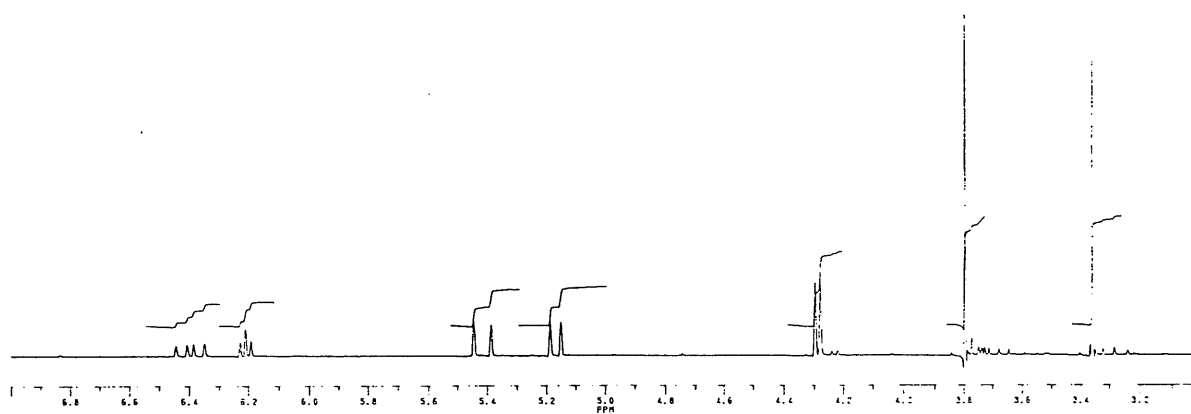


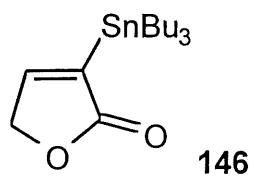
RMN ^1H RMN ^{13}C 

RMN ^1H RMN ^{13}C 

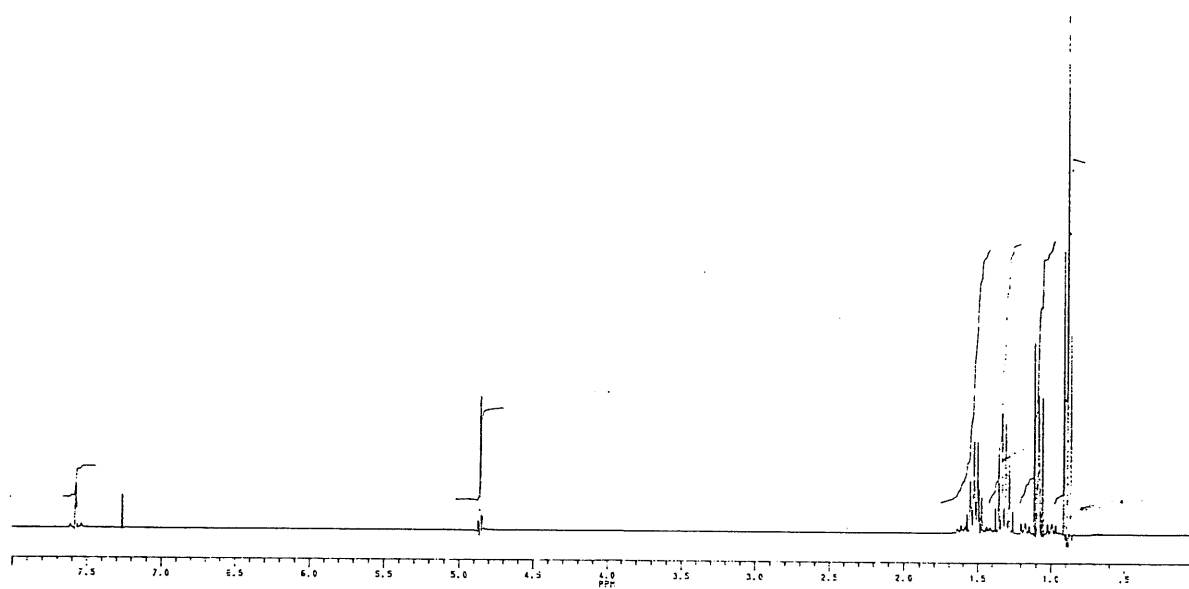


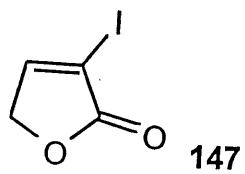
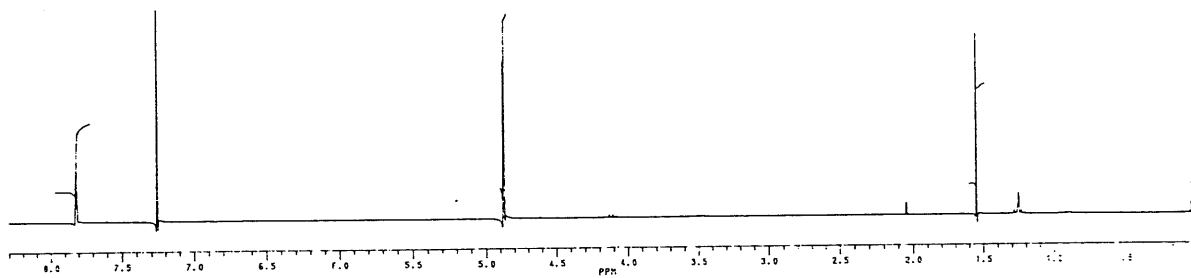
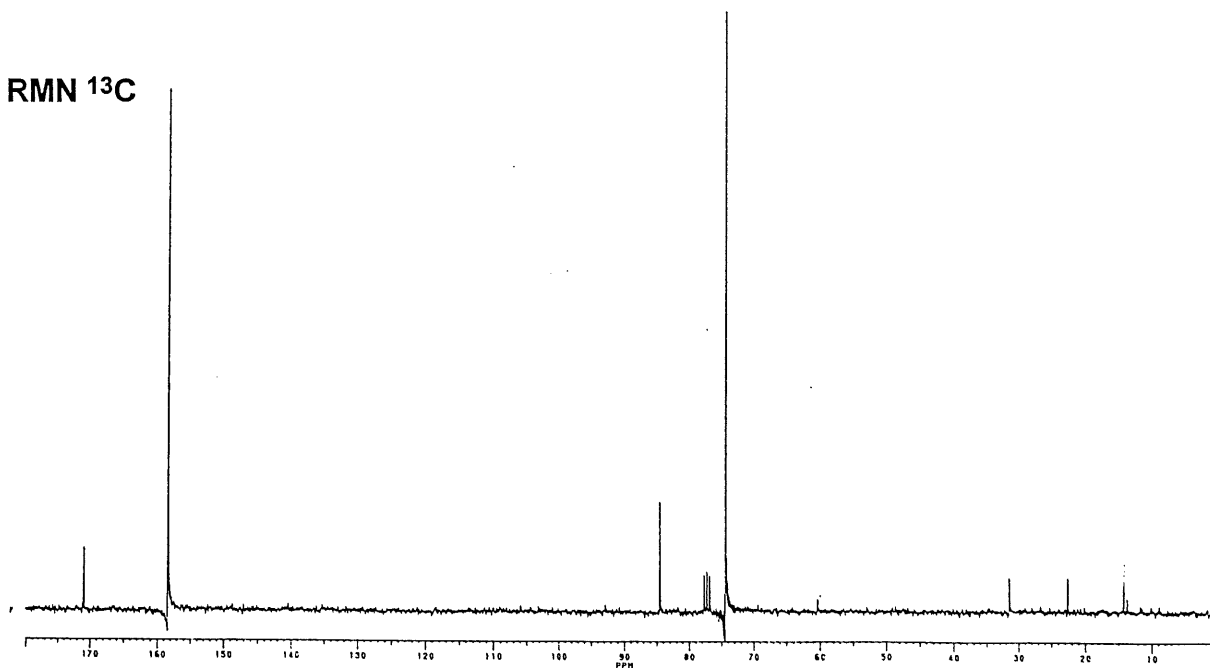
RMN ¹H

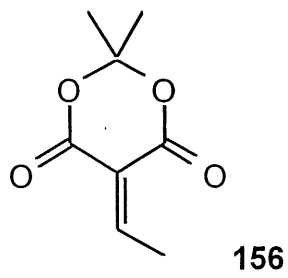




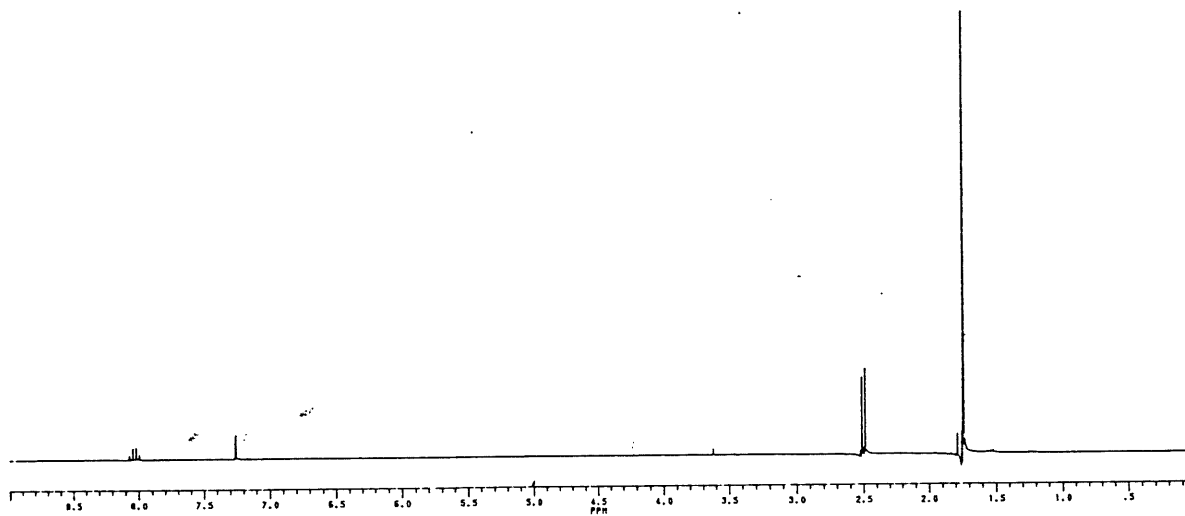
RMN ^1H

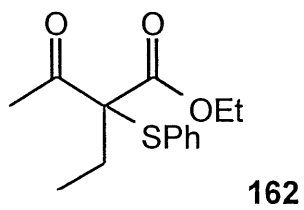


RMN ^1H RMN ^{13}C 

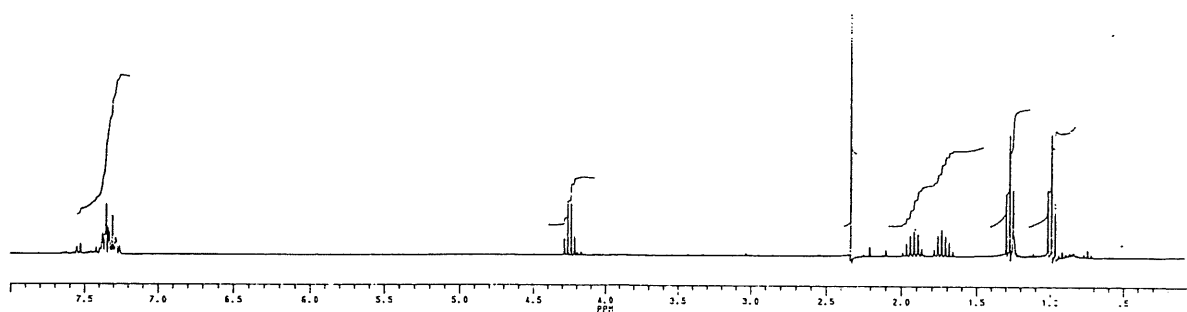


RMN ^1H

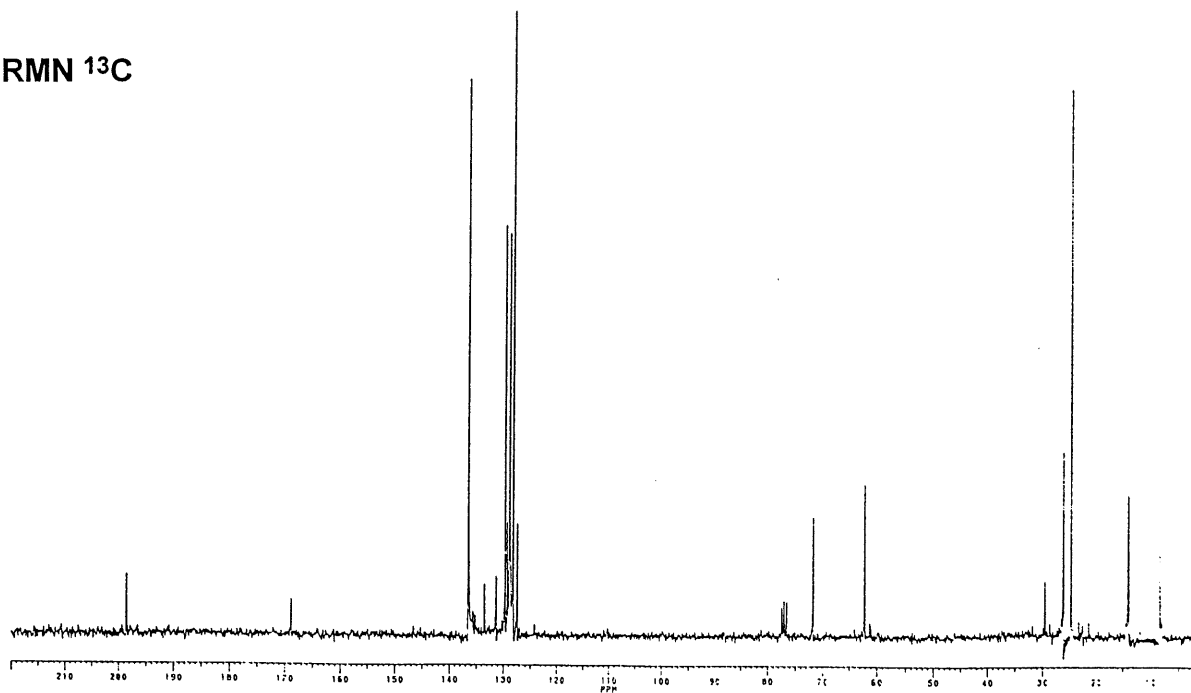


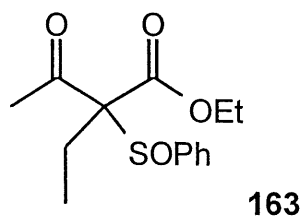
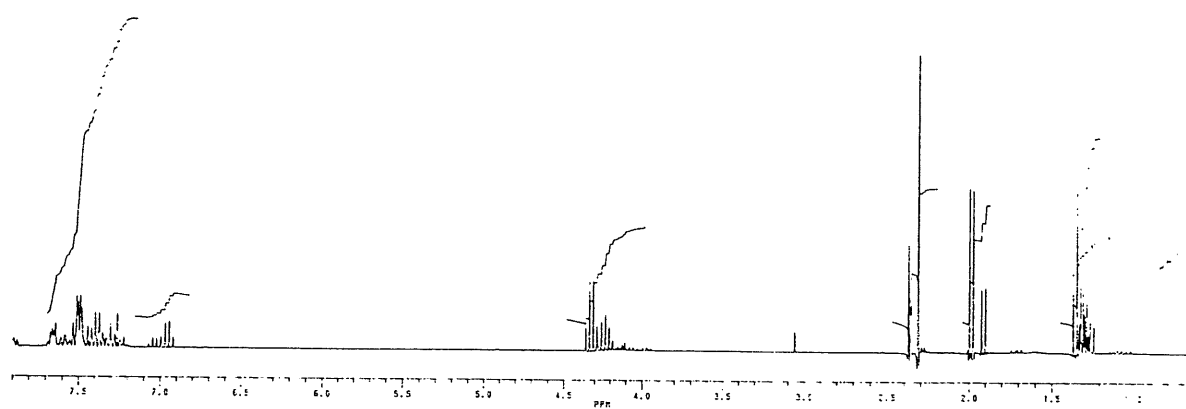


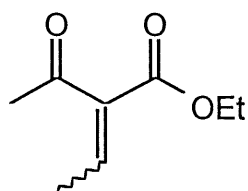
RMN ^1H



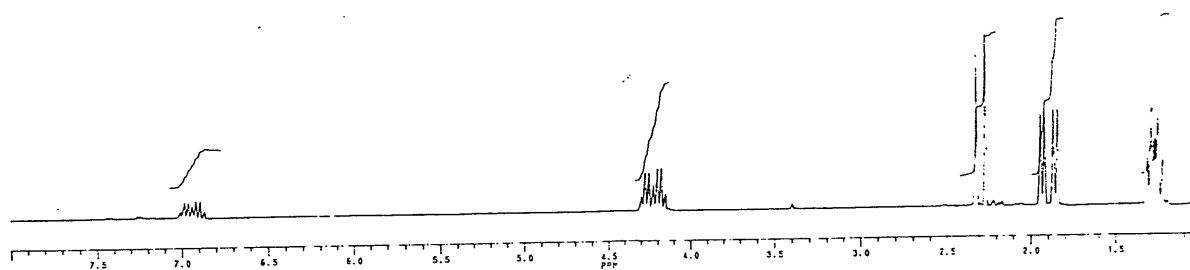
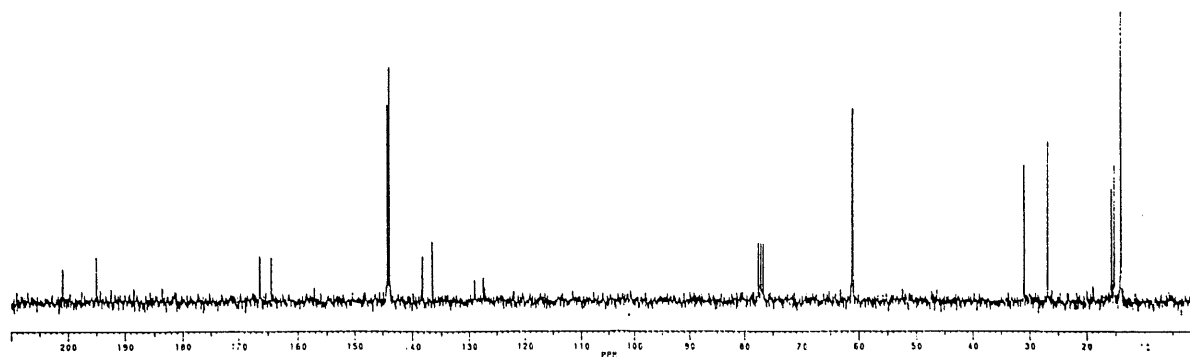
RMN ^{13}C

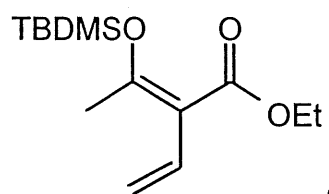


RMN ¹H



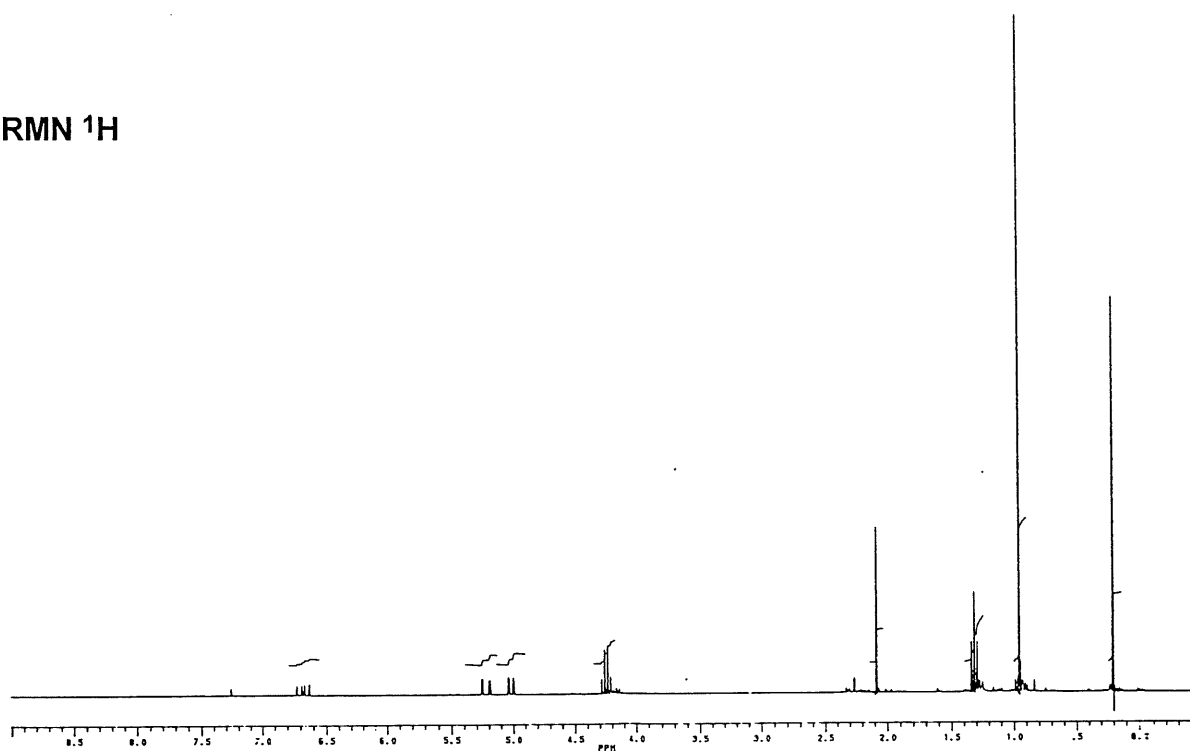
164

RMN ^1H RMN ^{13}C 

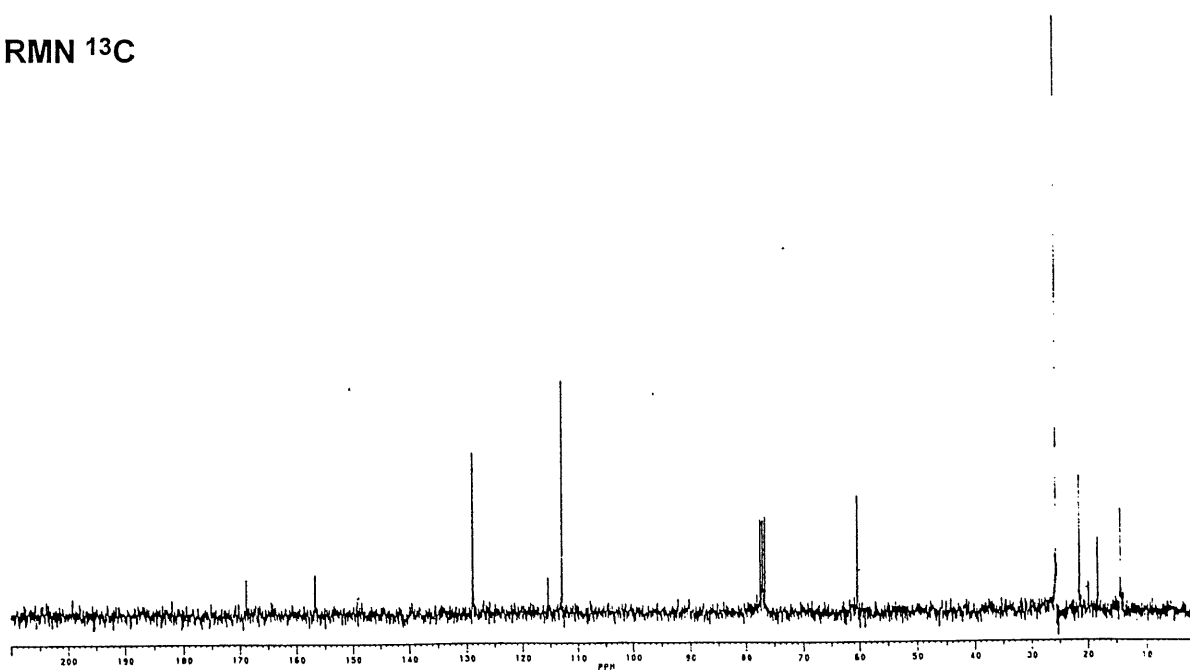


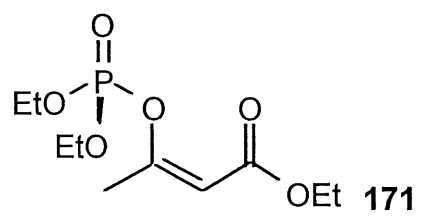
165

RMN ^1H

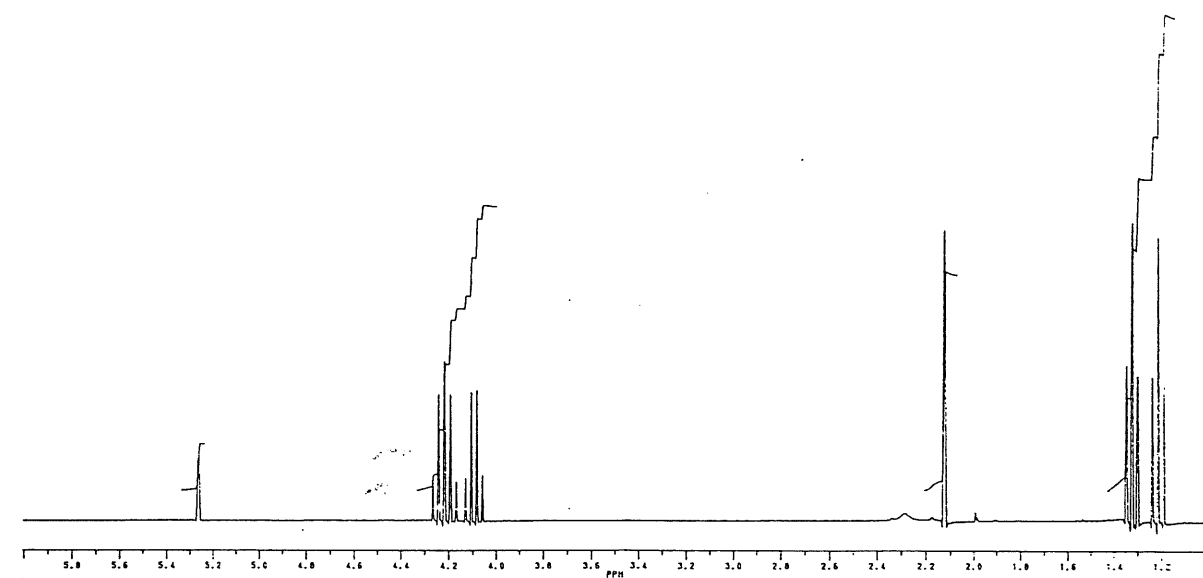


RMN ¹³C

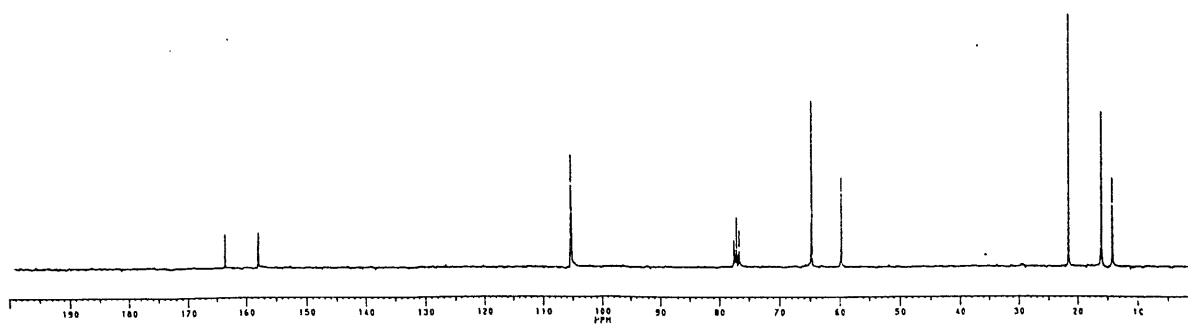


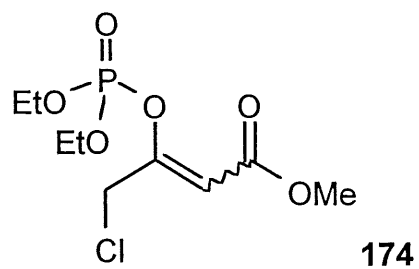
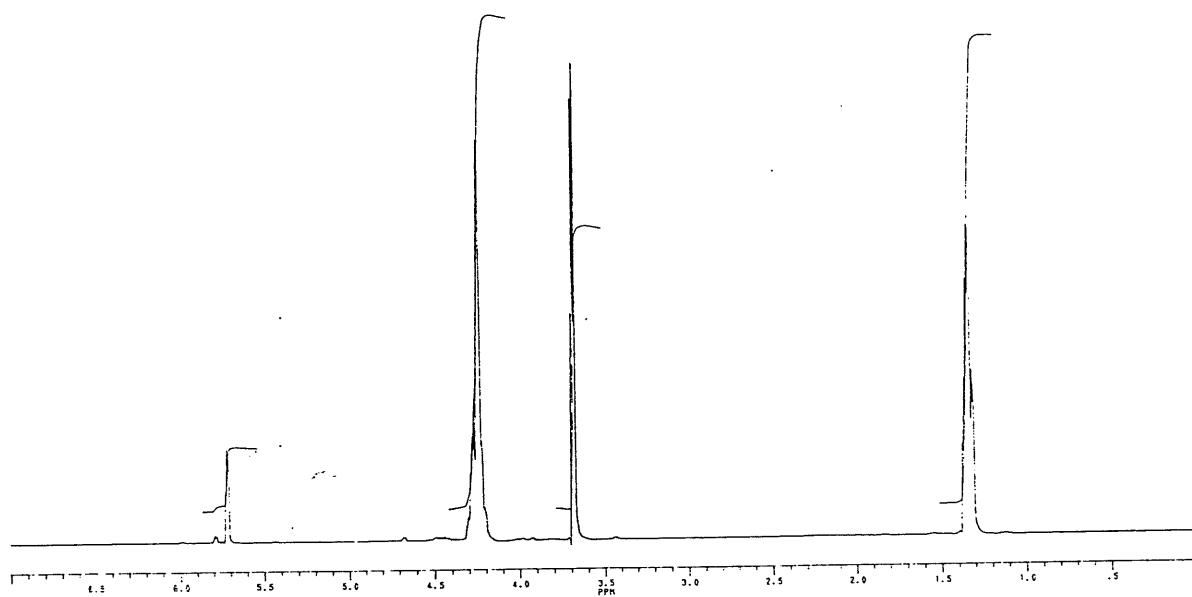
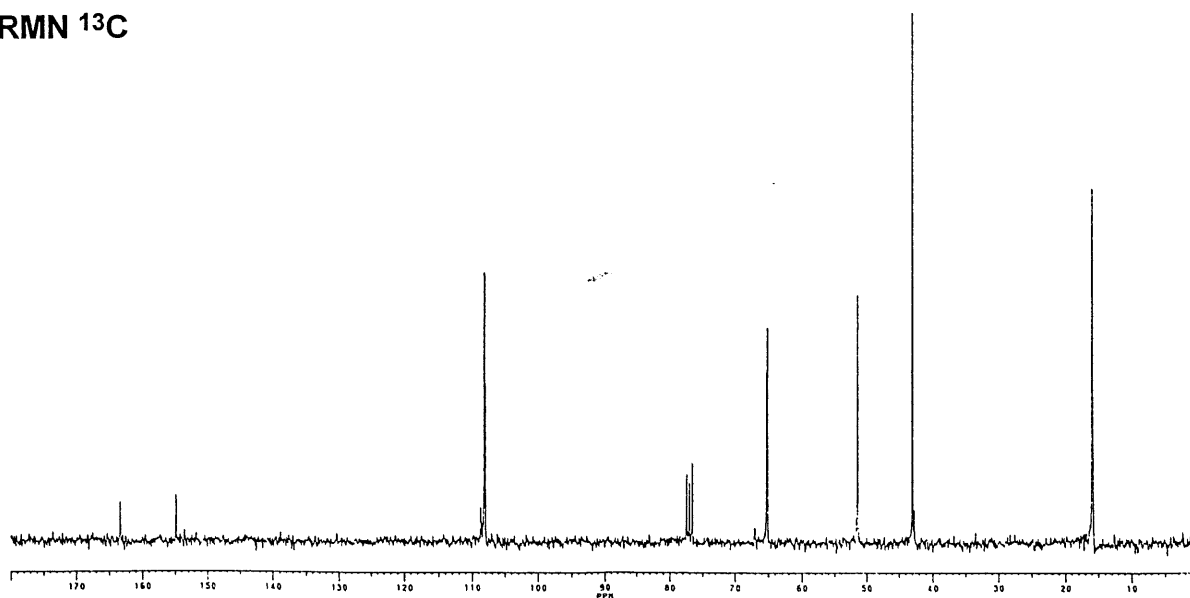


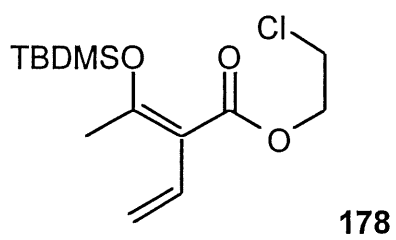
RMN ^1H



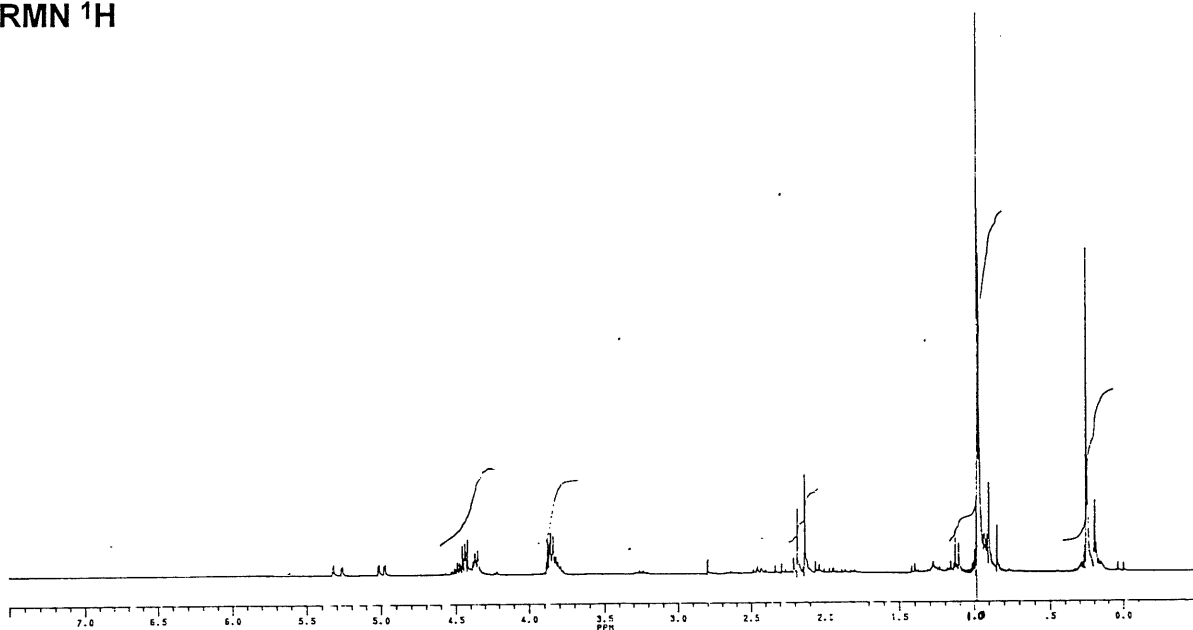
RMN ^{13}C



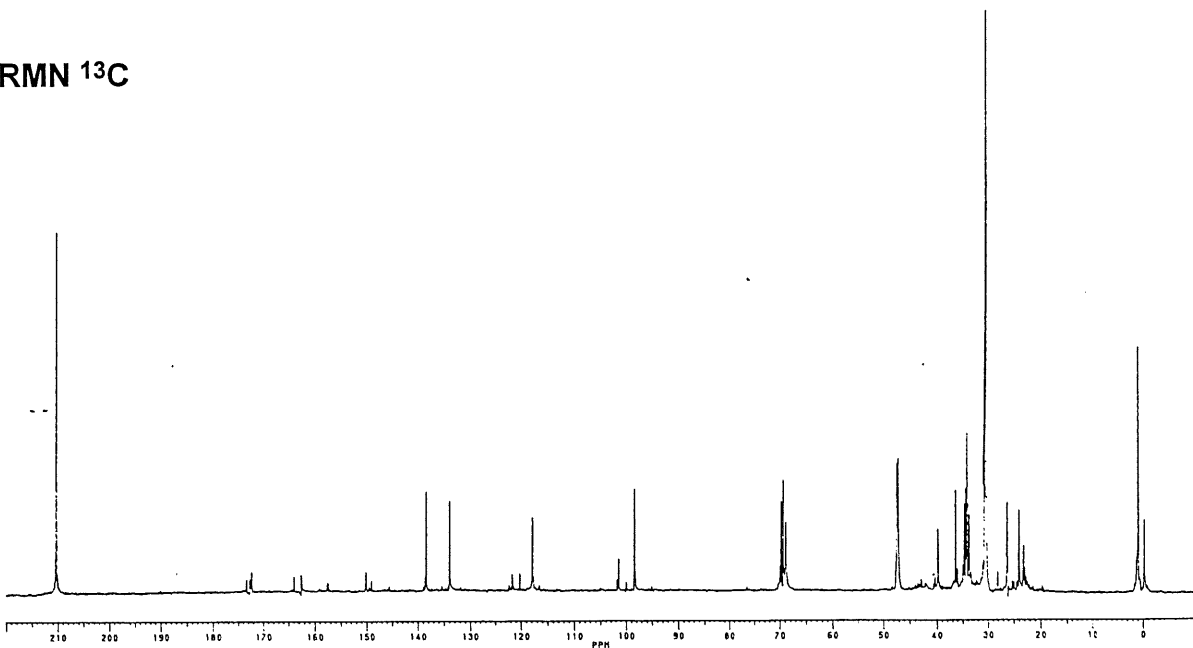
RMN ^1H RMN ^{13}C 

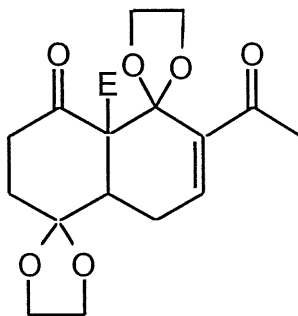
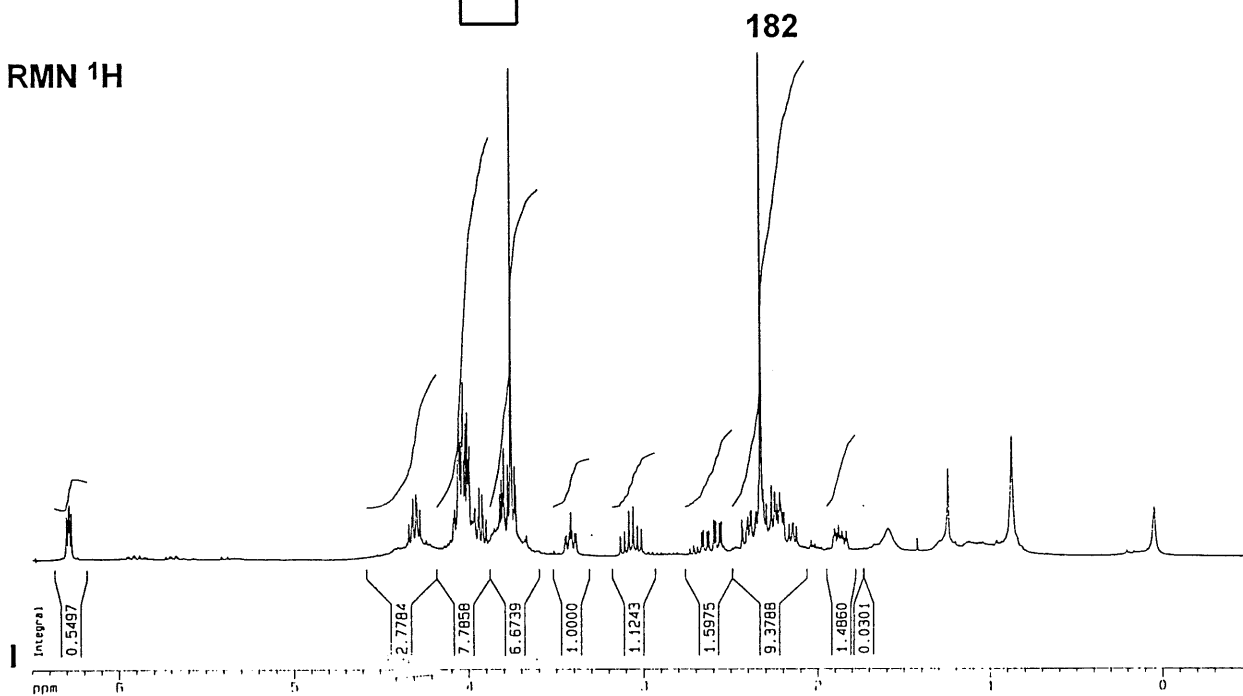
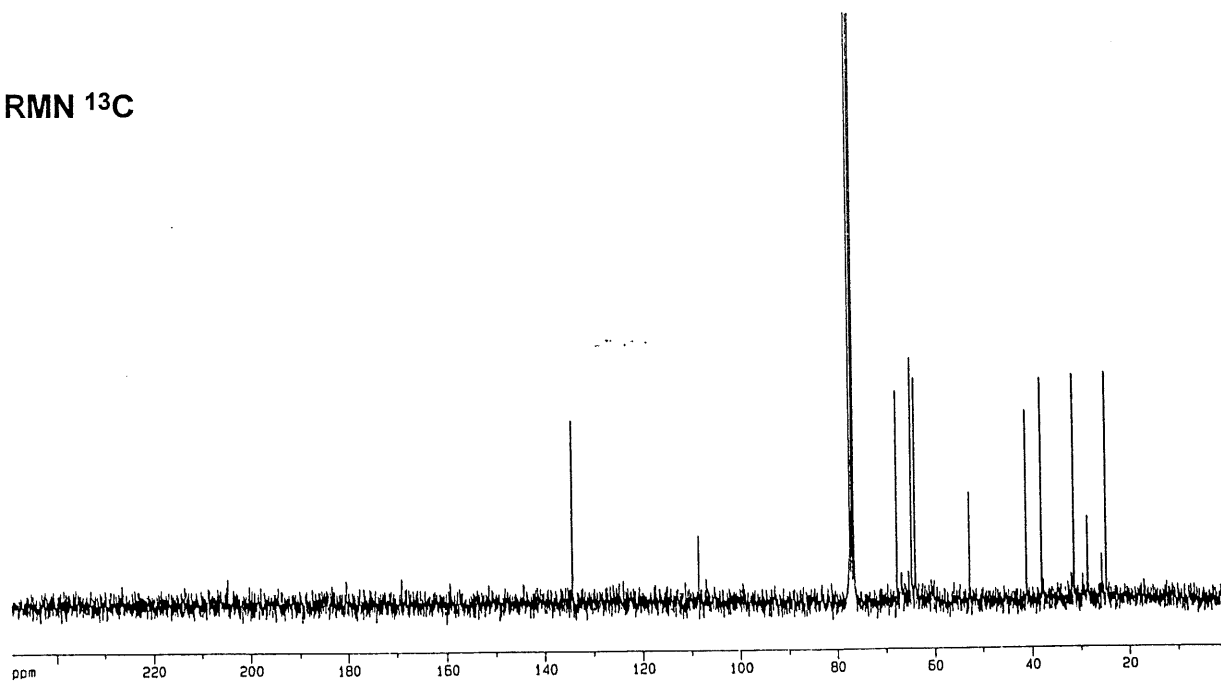


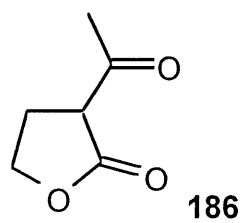
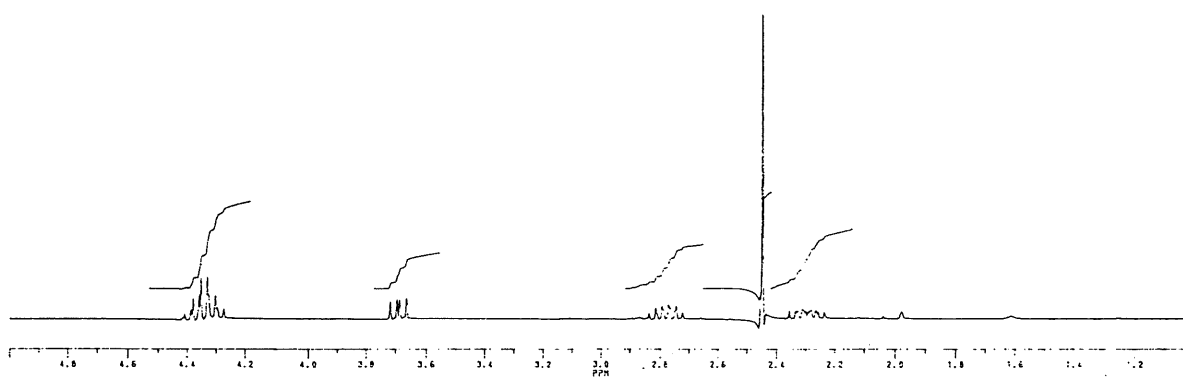
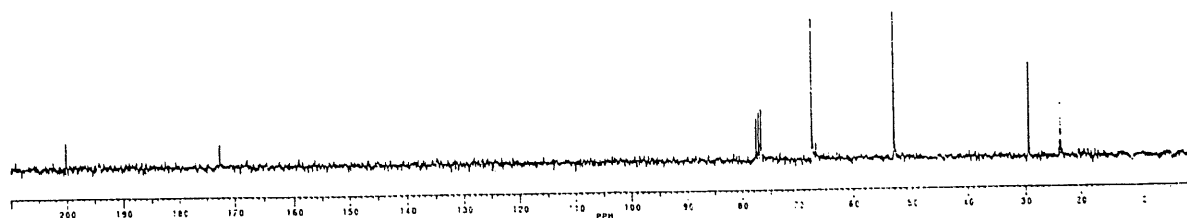
RMN ^1H

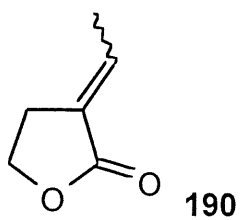


RMN ^{13}C

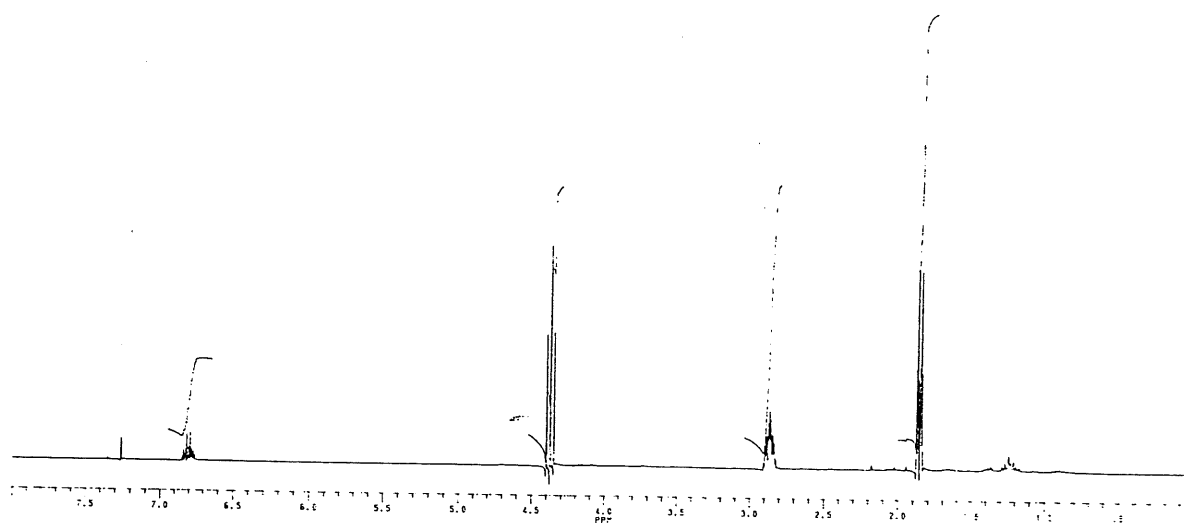


RMN ^1H RMN ^{13}C 

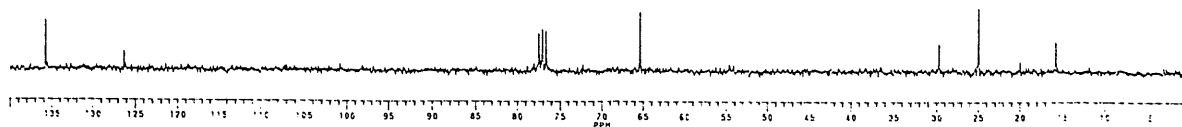
RMN ^1H RMN ^{13}C 

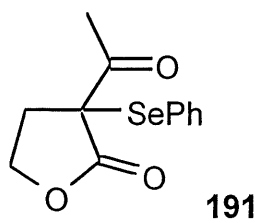


RMN ^1H

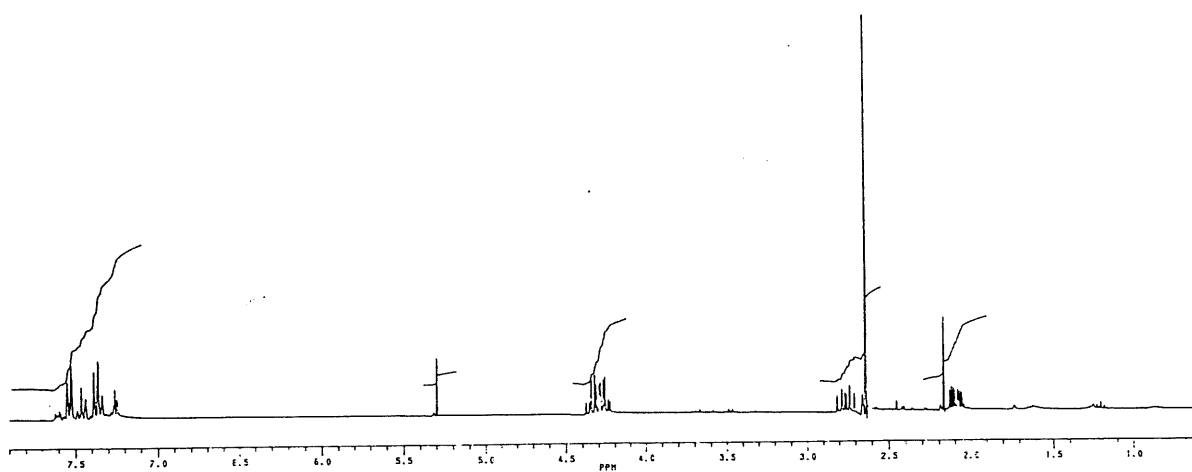


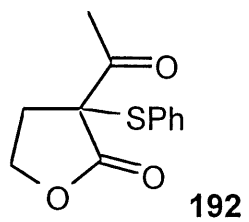
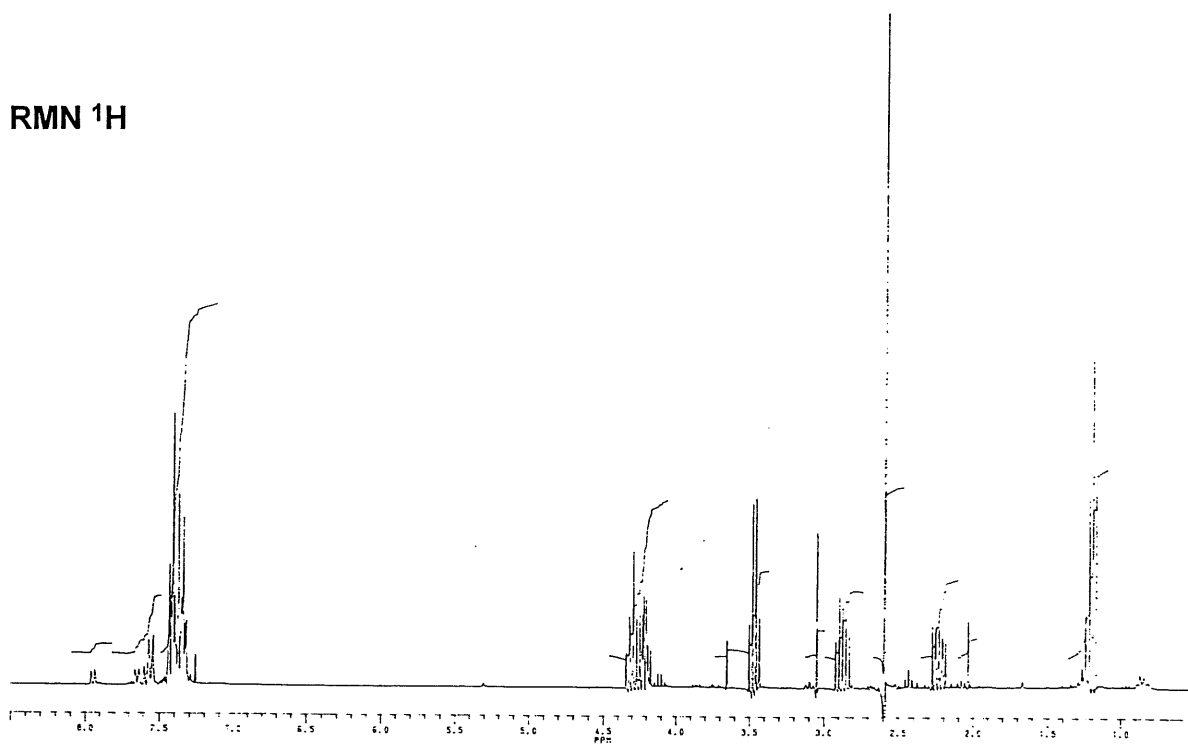
RMN ^{13}C

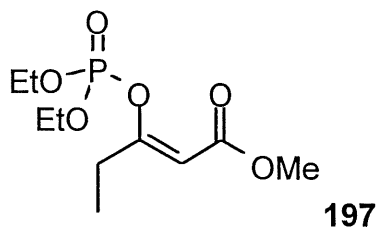




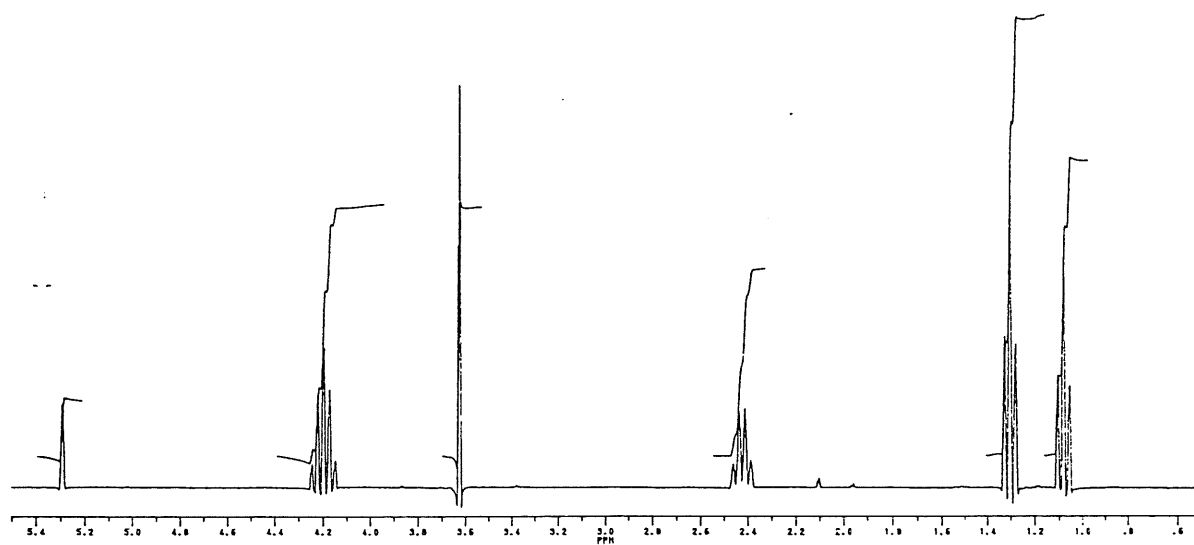
RMN ^1H



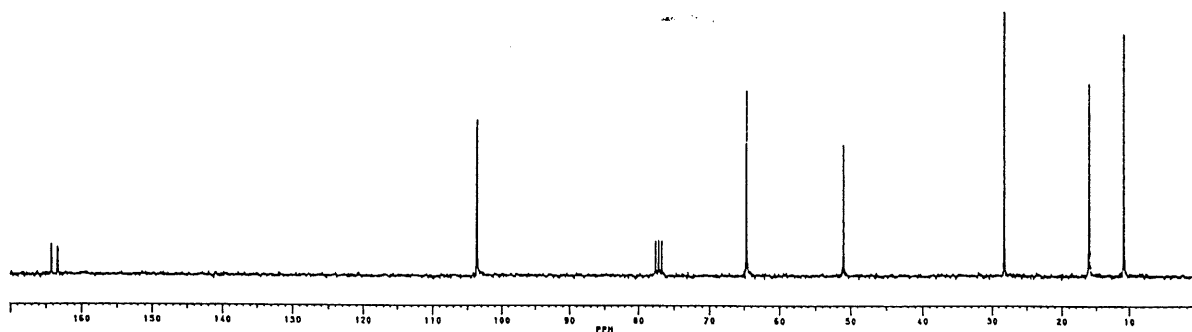
RMN ^1H 

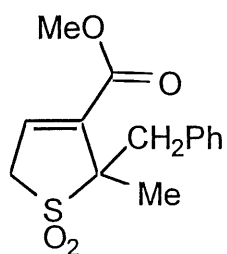
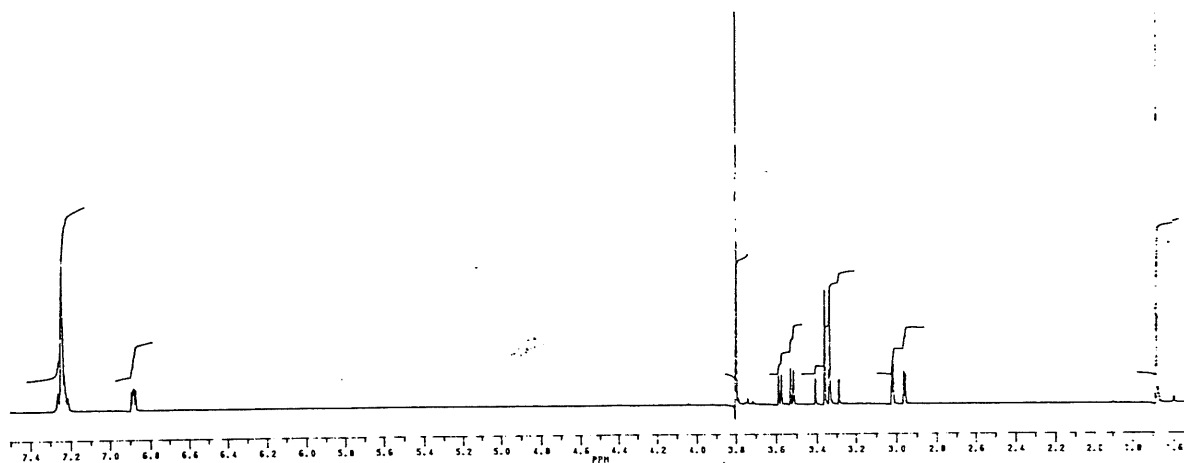
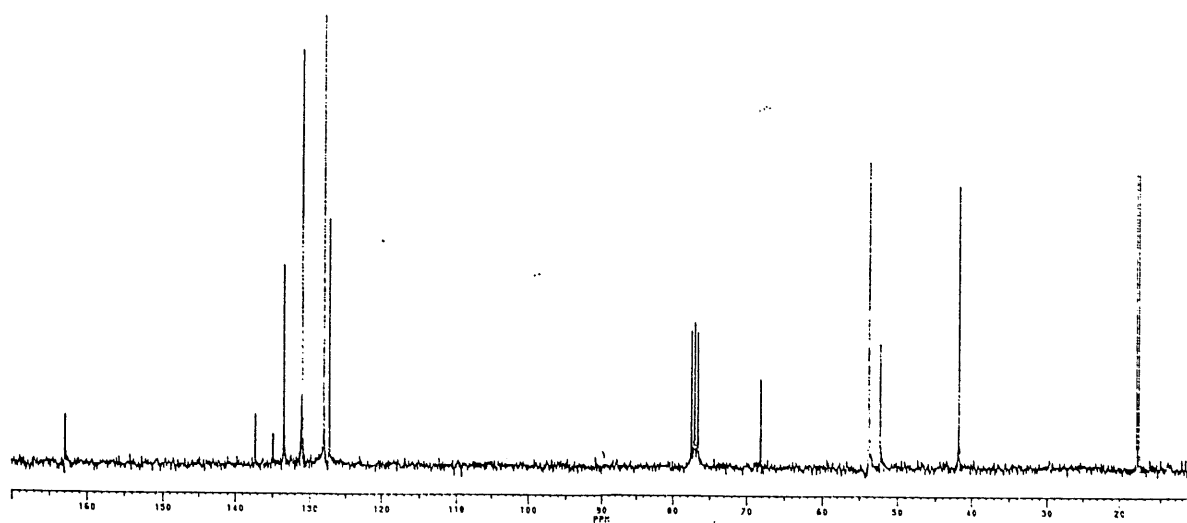


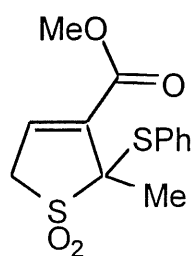
RMN ^1H



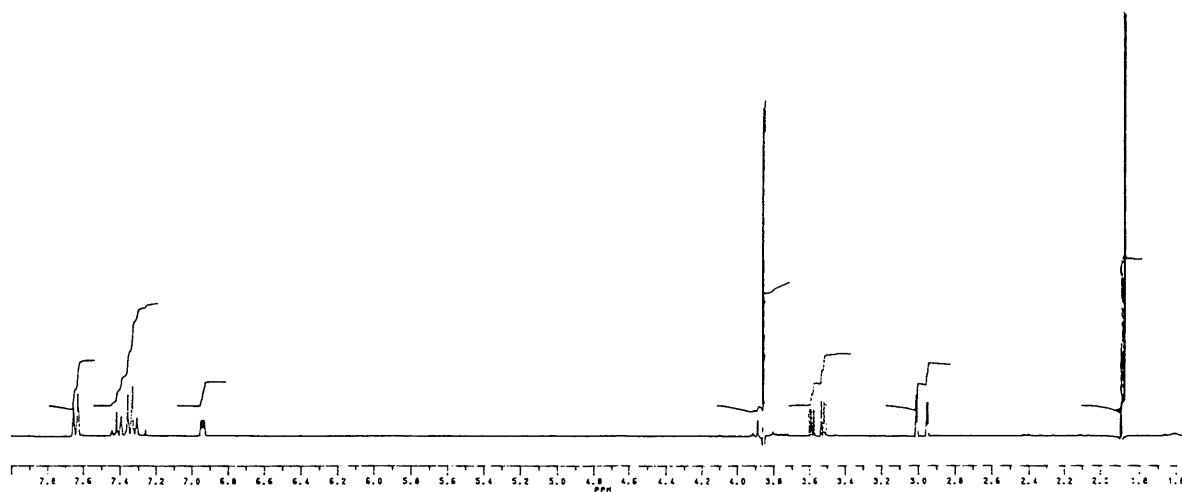
RMN ^{13}C



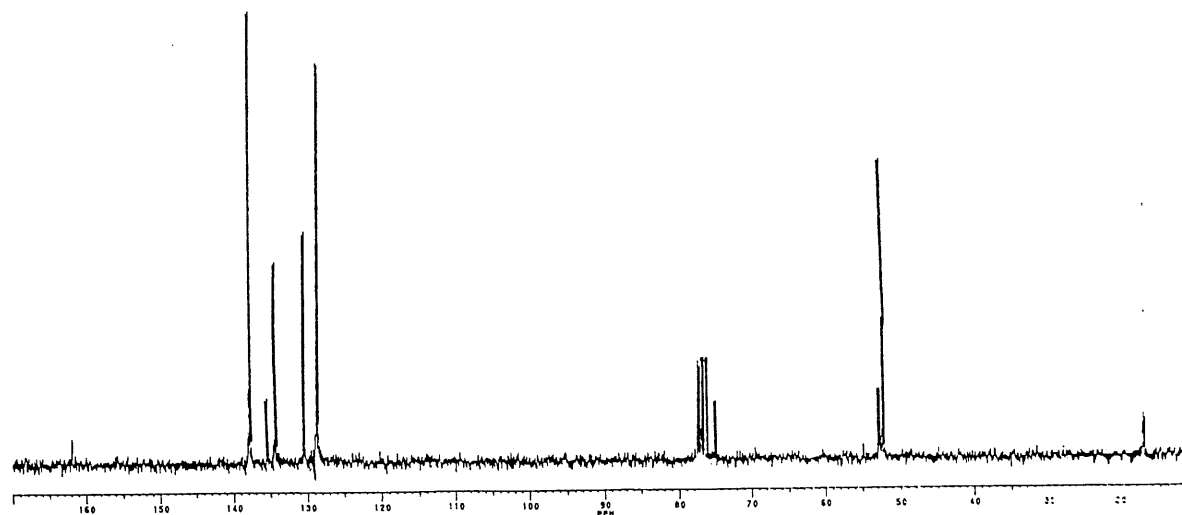
RMN ¹HRMN ¹³C

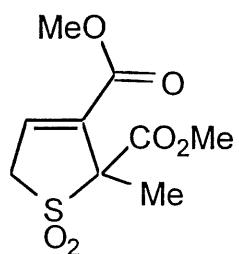
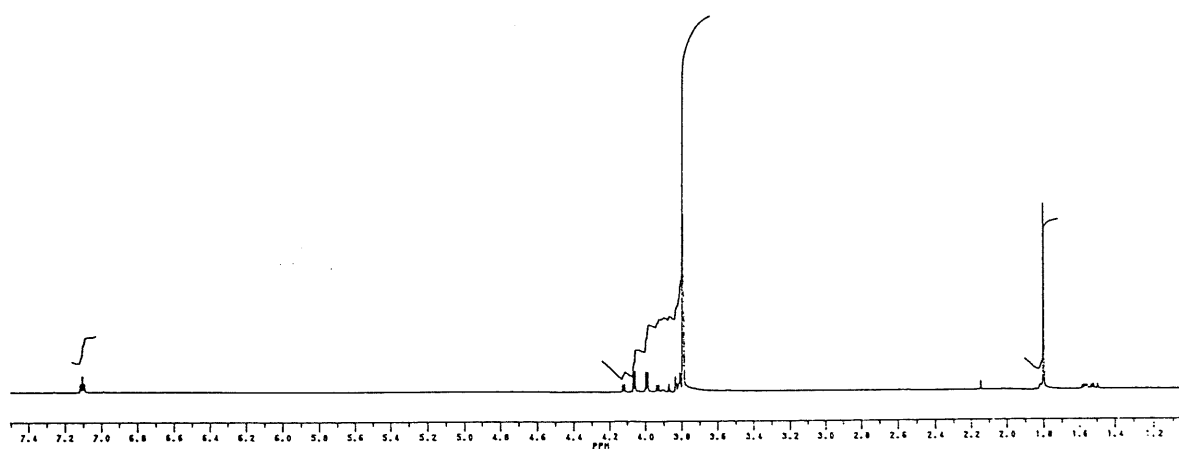
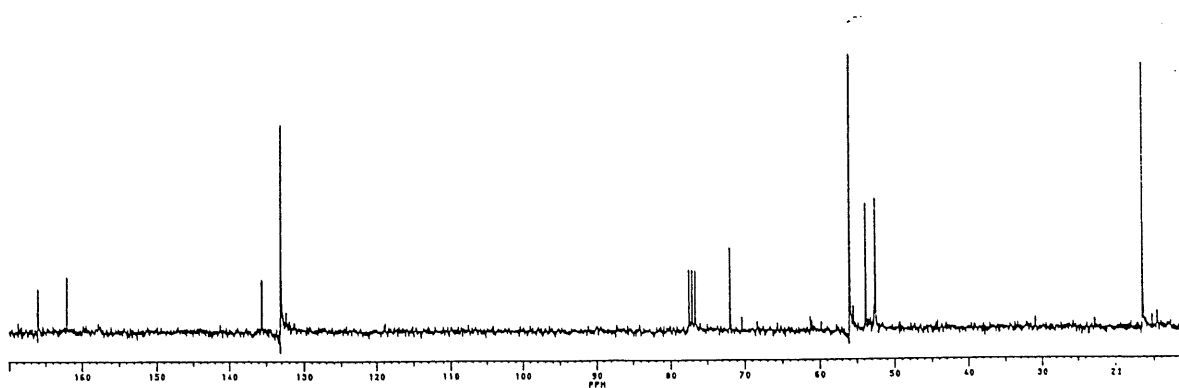


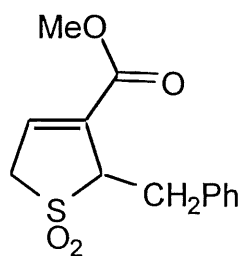
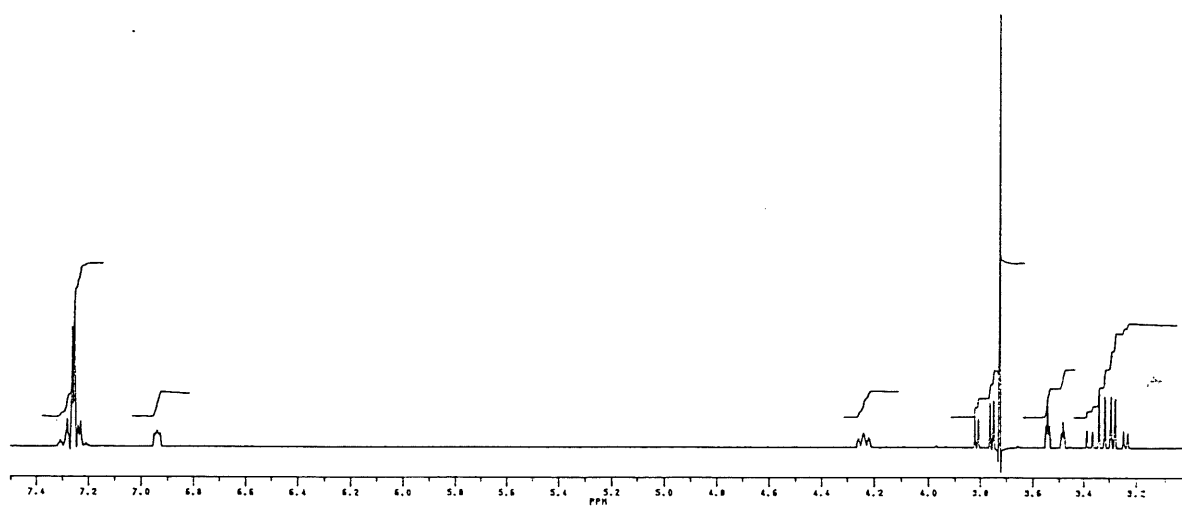
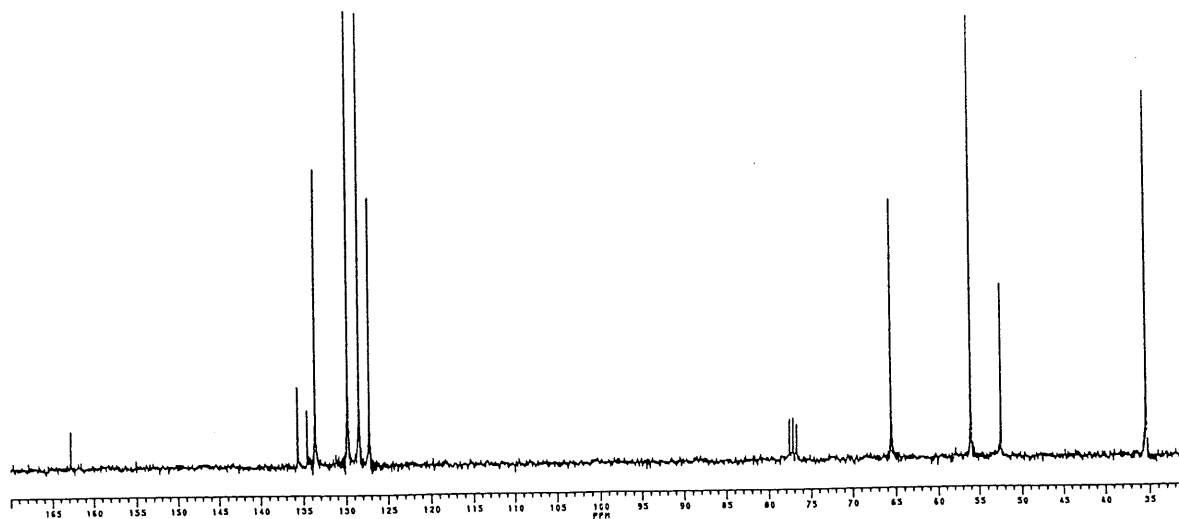
RMN ^1H

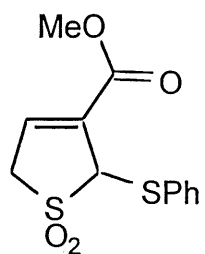
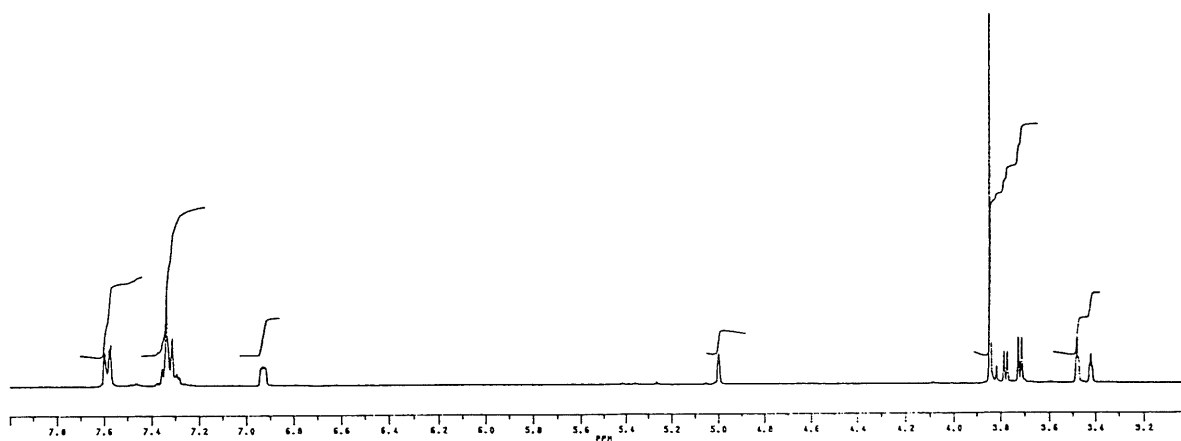
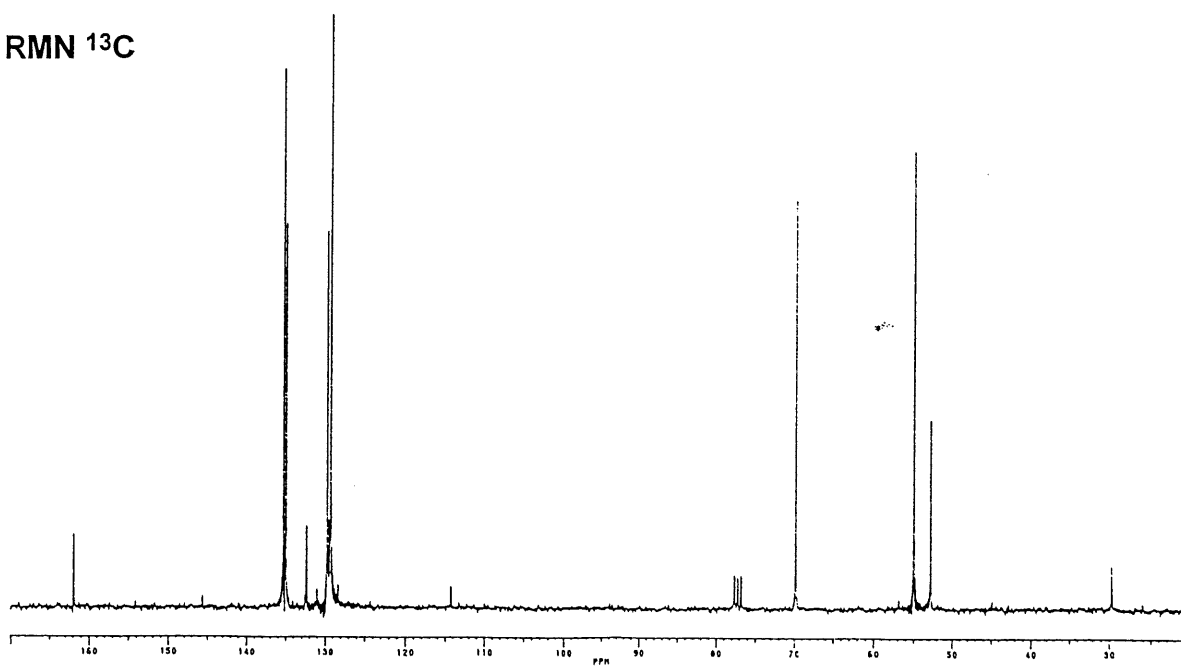


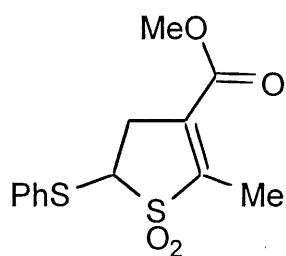
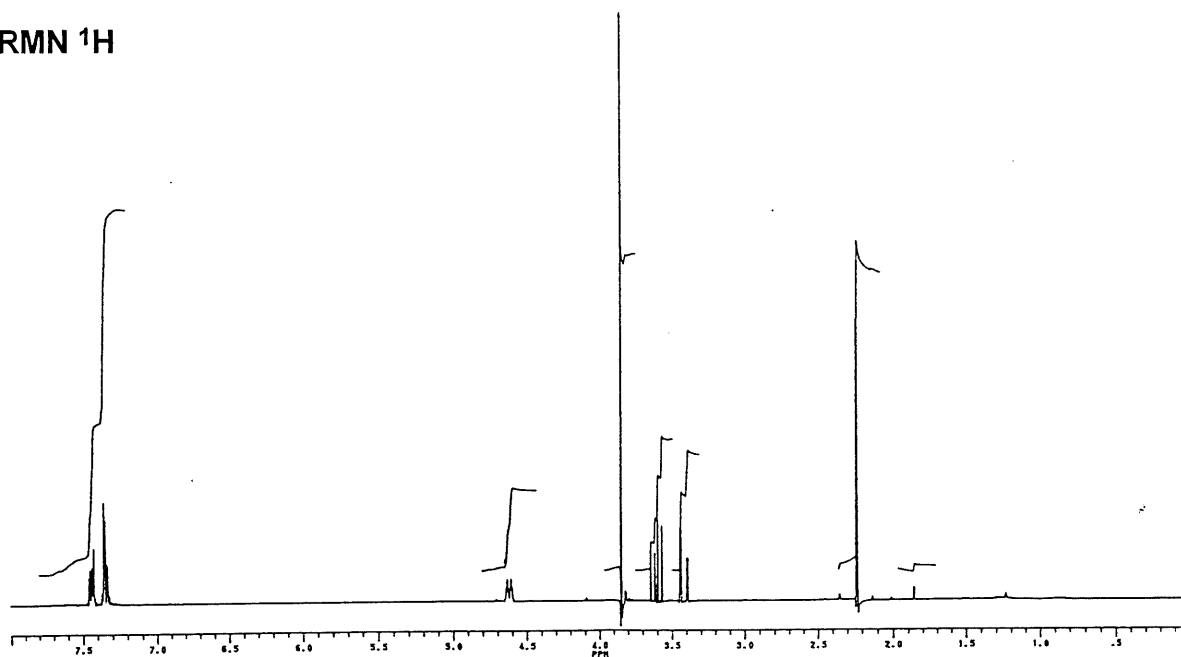
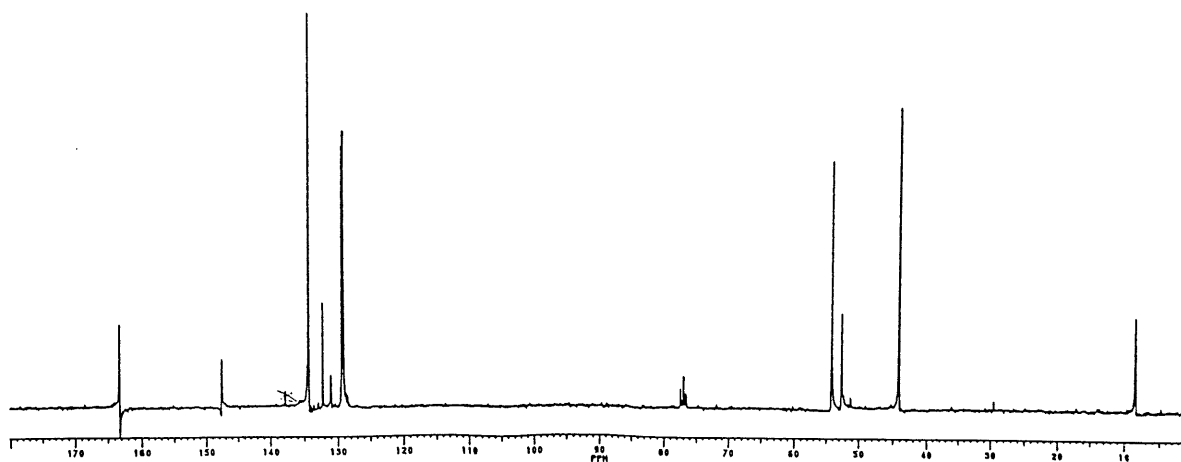
RMN ^{13}C

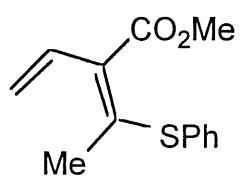


RMN ^1H RMN ^{13}C 

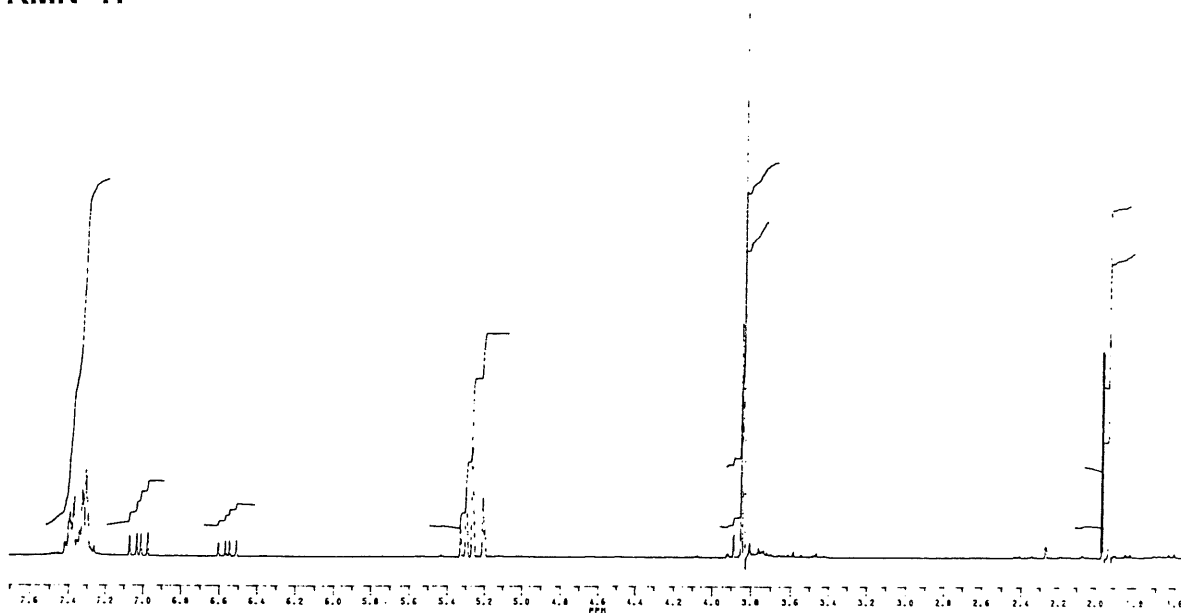
RMN ^1H RMN ^{13}C 

RMN ^1H RMN ^{13}C 

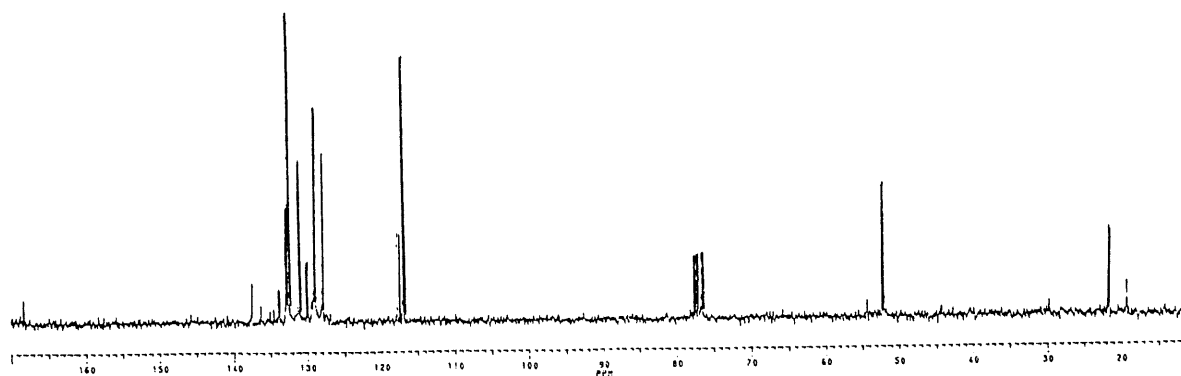
RMN ^1H RMN ^{13}C 

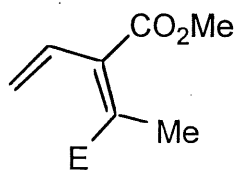
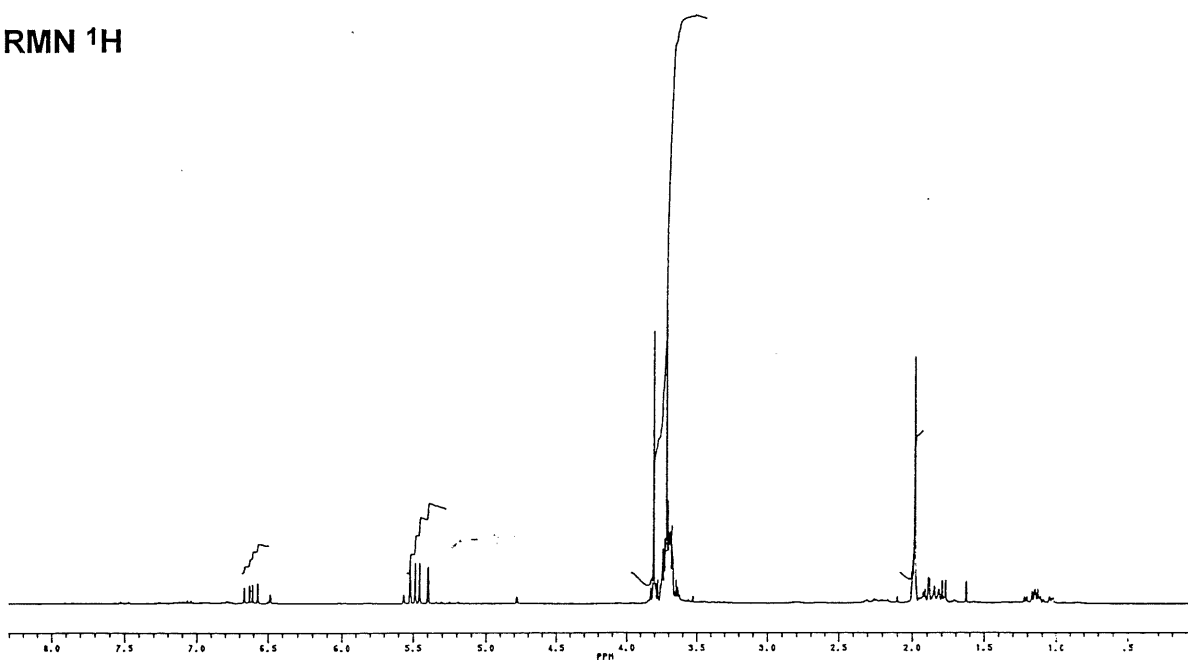
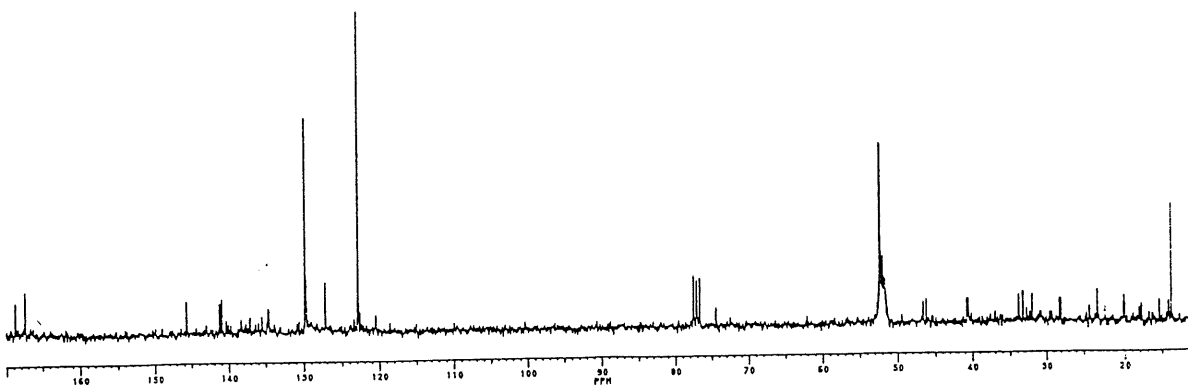


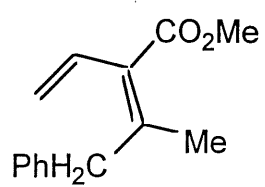
RMN ¹H



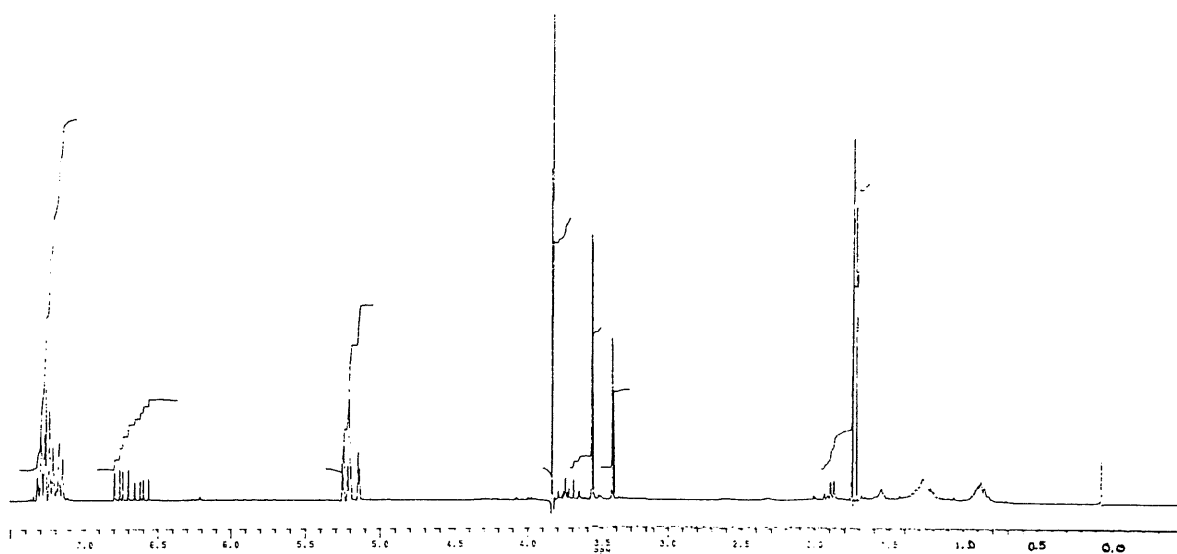
RMN ¹³C



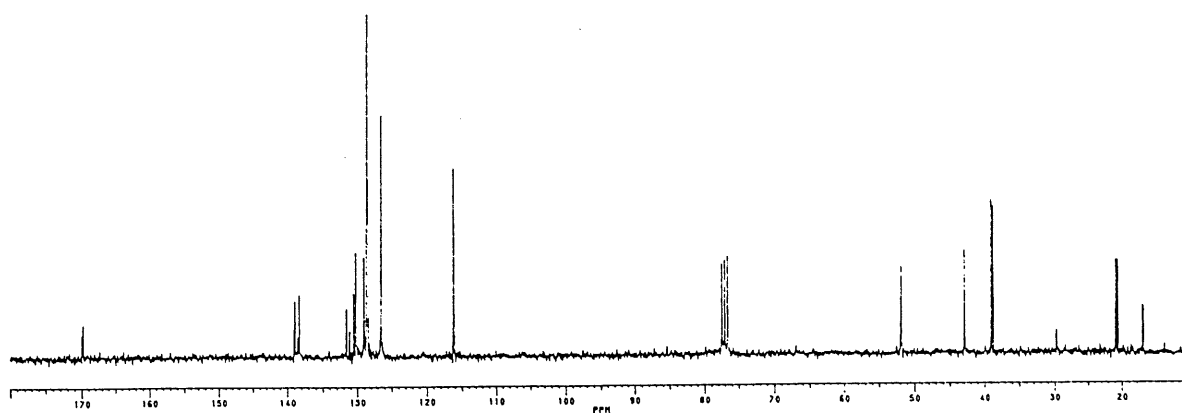
RMN ¹HRMN ¹³C

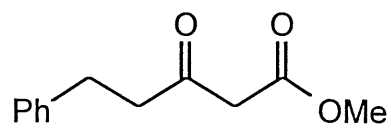


RMN ¹H

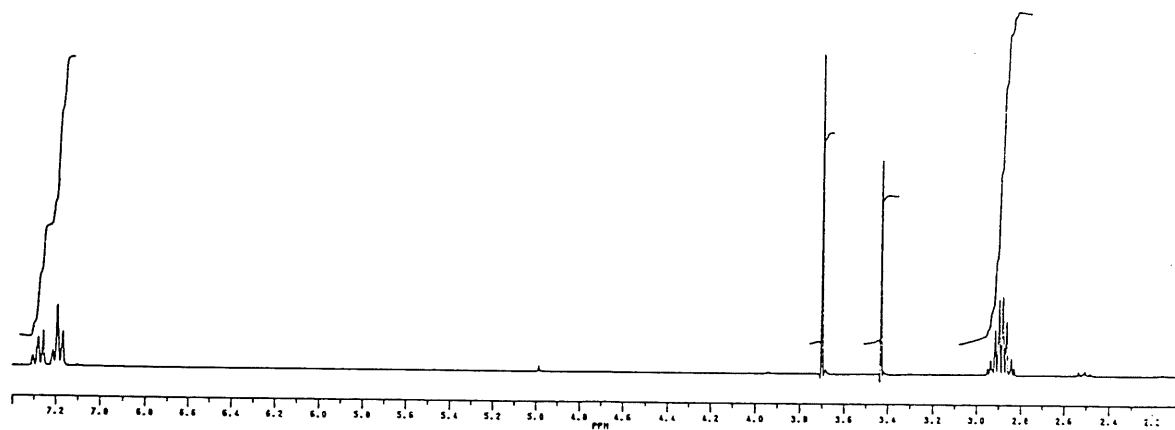


RMN ¹³C





RMN ^1H



RMN ^{13}C

